



FACULDADE DE FARMÁCIA

Dqnc'Universidade de Lisboa / Fundação Amadeu Dias

**COMPOSTOS MACROCÍCLICOS DO TIPO
DIOXO-TIA-TETRAAZA: SÍNTESE, ESTUDOS
TERMODINÂMICOS E ESPECTROSCÓPICOS**

Daniel Filipe Viriato Pereira

2008-2009



COMPOSTOS MACROCÍCLICOS DO TIPO DIOXO-TIA-TETRAAZA: SÍNTESE, ESTUDOS TERMODINÂMICOS E ESPECTROSCÓPICOS

Daniel Filipe Viriato Pereira

Laboratório de Química Analítica da F.F.U.L

Resumo

A síntese de ligandos macrocíclicos e o estudo dos seus complexos com diversos iões metálicos é uma área em desenvolvimento na química bioinorgânica, devido à sua potencial aplicação na medicina, na bioquímica, na farmacologia e na química analítica.

Constatou-se existirem escassas publicações sobre compostos do tipo dioxo-tia-tetraaza contendo simultaneamente quatro azotos e um átomo de enxofre como átomos doadores e igualmente, que se dispunha na literatura de reduzida informação sobre as suas propriedades complexantes. Estes ligandos podem revelar-se muito promissores para complexar iões metálicos com pequeno raio iónico como o ião Hg^{2+} .

Neste trabalho procedeu-se à síntese do composto 1-tia-4,7,10,13-tetraazaciclopentadecano-3,14-diona, (dioxo[15] N_4S – L1) e do seu derivado com substituintes N-metilcarboxilato, o ácido 1-tia-4,7,10,13-tetraazaciclopentadecano-3,14-diona-7,10-diacético (ac_2 -dioxo[15] N_4S – L2).

Os estudos espectroscópicos de infravermelho e de RMN de 1D e de 2D (RMN de ^1H e de ^{13}C , HMQC e HMBC) foram as técnicas utilizadas para a caracterização e identificação dos compostos sintetizados.

As constantes de protonação dos macrociclos e as constantes de estabilidade dos seus complexos de Cu^{2+} e de Hg^{2+} foram determinadas por método potenciométrico. Para a maioria dos complexos formados observou-se a presença de espécies mononucleares, de

espécies monoprotónadas e de hidroxocomplexos. Os resultados obtidos permitiram-nos avaliar a influência da substituição de um átomo de oxigénio (dioxo[15]N₄O) por um átomo de enxofre (dioxo[15]N₄S) e da introdução de grupos metilcarboxilato na estabilidade dos complexos estudados.

Os resultados experimentais obtidos foram incluídos em duas Comunicações em Paineis, uma delas apresentada na 7ª Conferência de Química Inorgânica da Sociedade Portuguesa de Química, realizada em Fátima de 30 de Novembro a 1 de Dezembro de 2007 e a segunda no 8º Encontro Nacional de Química Orgânica da Sociedade Portuguesa de Química, realizado na Universidade de Aveiro de 1 a 3 de Julho de 2009 (*cf.* Anexos).

Palavras-Chave: composto macrocíclico; química de coordenação; dioxo-tia-tetraaminas; RMN; potenciometria

Índice

	Pág.
Resumo	I
Índice	III
Índice de Figuras	VI
Índice de Tabelas	VIII
Lista de Abreviaturas	IX
Lista de Abreviaturas dos Compostos	XI
I Introdução	1
II Objectivo – síntese, caracterização e estudos termodinâmicos dos compostos macrocíclicos dioxo[15]N ₄ S e ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S	3
III Material e Métodos	6
1. Equipamento	7
1.1 Síntese e caracterização dos compostos macrocíclicos	7
1.2 Estudos termodinâmicos	7
2. Reagentes	8
2.1 Síntese e caracterização dos compostos macrocíclicos	8
2.2 Estudos termodinâmicos	9
3. Procedimento experimental	11
3.1 Síntese e caracterização dos compostos macrocíclicos	11
3.1.1 Reacções de síntese dos compostos macrocíclicos	11
3.1.1.1 Síntese do tiodiglicolato de metilo	11
3.1.1.2 Síntese do ligando dioxo[15]N ₄ S	12
3.1.1.3 Síntese do ligando ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S	13
3.1.2 Caracterização dos ligandos dioxo[15]N ₄ S e ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S	14
3.1.2.1 Determinação dos valores de pD das soluções dos espectros de RMN	14
3.2 Estudos Termodinâmicos	15
3.2.1 Introdução	15

3.2.2. Processo de calibração do sistema usado	16
3.2.3 Calibração do sistema de medida	17
3.2.4 Determinação da concentração da solução de KOH	17
3.2.5 Validação do equipamento potenciométrico	18
3.2.5.1 Determinação das constantes de protonação do EDTA	18
3.2.5.2 Determinação das constantes de estabilidade do EDTA com o ião Cu^{2+}	19
3.2.6 Titulação dos compostos macrocíclicos	19
3.2.7 Titulação dos macrociclos em presença de soluções de sais metálicos	19
3.2.8 Diagrama de distribuição de espécies	20
3.2.9 Determinação de constantes termodinâmicas por potenciometria	20
3.2.9.1 Determinação de constantes de protonação	20
3.2.9.2 Determinação de constantes de estabilidade de complexos	22
IV Resultados e Discussão	23
1. Síntese dos compostos L1 e L2	24
2. Caracterização estrutural dos compostos por espectroscopia de RMN	25
2.1 dioxo[15] N_4S	26
2.2 ac ₂ -dioxo[15] N_4S	27
3. Caracterização por espectroscopia de infravermelho	28
4. Estudos Termodinâmicos	29
4.1 Validação do equipamento potenciométrico – determinação das constantes de protonação do EDTA e de estabilidade com o ião Cu^{2+}	29
4.2 Determinação das constantes de protonação dos compostos dioxo[15] N_4S e ac ₂ -dioxo[15] N_4S	29
4.3 Determinação das constantes de estabilidade do ligando dioxo[15] N_4S e ac ₂ -dioxo[15] N_4S	32
V Conclusões	37
VI Referências Bibliográficas	39

VII Anexos	44
1. Espectro RMN de ^1H do tiodiglicolato de metilo	45
2. Espectro RMN de ^{13}C do tiodiglicolato de metilo	45
3. Espectro RMN de ^1H do dioxo[15] N_4S .	46
4. Espectro RMN de ^{13}C do dioxo[15] N_4S .	46
5. Espectro de HMQC	47
6. Espectro de HMBC (realce para a correlação do grupo carbonilo)	47
7. Espectro RMN de ^1H do ac_2 -dioxo[15] N_4S	48
8. Espectro RMN de ^{13}C do ac_2 -dioxo[15] N_4S	48
9 Espectro de IV do dioxo[15] N_4S	49
10. Espectro de IV do ac_2 -dioxo[15] N_4S	49
Agradecimentos	50

Índice de Figuras

	Páginas
Figura 1	Compostos macrocíclicos L1 (dioxo[15]N ₄ S) e L2 (ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S). 4
Figura 2	Síntese do tiodiglicolato de metilo a partir do ácido tiodiglicólico. 11
Figura 3	Síntese do ligando dioxo[15]N ₄ S (L1). 12
Figura 4	Síntese do ligando ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S (L2). 13
Figura 5	Titulação potenciométrica da solução de KOH com uma solução padrão de hidrogenoftalato de potássio. 18
Figura 6	Estrutura química do ligando dioxo[15]N ₄ S. As setas representam as correlações heteronucleares ³ J _{C-H} e ² J _{C-H} , verificadas no espectro de HMBC. 26
Figura 7	Estrutura química do ligando ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S. 27
Figura 8	Curvas de titulação, pH <i>versus</i> volume de titulante (mL), do EDTA na ausência e na presença de Cu ²⁺ , na proporção 1:1 metal:ligando. 29
Figura 9	Curvas de titulação, pH <i>versus</i> volume de titulante (mL) dos compostos dioxo[15]N ₄ S e ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S. 30
Figura 10	Curvas de titulação, pH <i>versus</i> volume titulante (mL) do composto dioxo[15]N ₄ S, na ausência e na presença dos iões metálicos Cu ²⁺ e Hg ²⁺ , nas proporções 1:2 ou 1:1 metal:ligando. 33
Figura 11	Curvas de titulação, pH <i>versus</i> volume titulante (mL) do composto ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S, na ausência e na presença dos iões metálicos Hg ²⁺ , Cu ²⁺ , na proporção 1:1 metal:ligando. 33
Figura 12	Diagrama de distribuição de espécies para uma solução do complexo de Cu ²⁺ com o dioxo[15]N ₄ S (L) (C _L = C _M = 1,67 × 10 ⁻³ M). 34
Figura 13	Diagrama de distribuição de espécies para uma solução do complexo de Hg ²⁺ com o dioxo[15]N ₄ S (L) (C _L = C _M = 1,67 × 10 ⁻³ M). 35

- Figura 14** Diagrama de distribuição de espécies para uma solução do complexo de Cu^{2+} com o ac₂-dioxo[15]N₄S (L) ($C_L = C_M = 1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$). 36
- Figura 15** Diagrama de distribuição de espécies para uma solução do complexo de Hg^{2+} com o ac₂-dioxo[15]N₄S (L) ($C_L = C_M = 1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$). 36

Índice de Tabelas

		Páginas
Tabela 1	Desvios químicos (δ , ppm) e respectivas correlações verificadas para o ligando dioxo[15]N ₄ S. As constantes de acoplamento (J em Hz) encontram-se entre parênteses.	27
Tabela 2	Desvios químicos (δ , ppm) e atribuições do espectro de RMN de ¹ H do ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S.	28
Tabela 3	Desvios químicos (δ , ppm) do espectro de RMN de ¹³ C do ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S.	28
Tabela 4	Constantes de protonação ($\log K_n^H$) dos ligandos dioxo[15]N ₄ S e ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S ($T = 25,0 \pm 0,1$ °C; $I = 0,10$ M KNO ₃).	31
Tabela 5	Constantes de estabilidade ($\log K_{MmHhLi}$) dos compostos dioxo[15]N ₄ S, ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S e dioxo[15]N ₄ O com os iões metálicos Cu ²⁺ e Hg ²⁺ . $T = 25$ °C, $I = 0,10$ M em KNO ₃ .	34

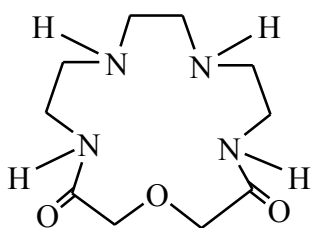
Lista de Abreviaturas

$^2\text{JC-H}$	correlações C-H a 2 ligações
$^3\text{JC-H}$	correlações C-H a 3 ligações
ac	metilcarboxilato ou acetato
C_H	concentração total de ácido em solução
C_L	concentração total de ligando em solução
C_M	concentração total de metal em solução
E_a	potencial de assimetria do eléctrodo de vidro
E_{cel}	potencial da célula electroquímica
$E^{o''}$	potencial formal
E_{ind}^o	potencial normal do eléctrodo indicador
E_j	potencial de junção líquida
E_{ref}	potencial do eléctrodo de referência
F	constante de Faraday
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond coherence</i> – Correlações C-H a $^2\text{J}_{\text{C-H}}$ e $^3\text{J}_{\text{C-H}}$
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i> – Correlações C- H a $^2\text{J}_{\text{C-H}}$
I	força iónica
$k_{a_i}^D$	constante de dissociação estequiométrica parcial de um ácido em D_2O
$k_{a_i}^H$	constante de dissociação estequiométrica parcial de um ácido em H_2O
K_i^D	constante de protonação estequiométrica parcial em D_2O
K_i^H	constante de protonação estequiométrica parcial em H_2O
$K_{M_m H_h L_l}$	constante de estabilidade estequiométrica parcial do complexo $M_m H_h L_l$
K_w	constante de auto-dissociação da água
L	Ligando
M	catião metálico

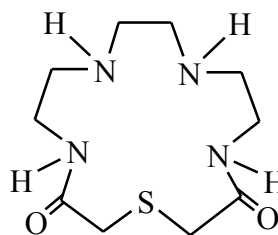
m	multiplete
pD^*	pD aparente de um composto em D_2O
pD	$-\log[D^+]$
pH	$-\log[H^+]$
ppm	partes por milhão do campo magnético total aplicado
Q	declive da equação de Nernst
ref.	referência
R	constante dos gases perfeitos
RMI	ressonância magnética à imagem
RMN de 1H	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão
RMN de ^{13}C	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono
s	singuleto
t	triplete
T	temperatura absoluta (K) ou temperatura ($^{\circ}C$)
V_e	volume de base adicionado até ao ponto de equivalência (zona ácida)
β_i	constante global de protonação
$\beta_{M_m H_h L_l}$	constante de estabilidade global da espécie $M_m H_h L_l$
$\beta_{M_m(OH)_n}$	constante de estabilidade global do hidroxocomplexo $M_m(OH)_n$
δ	desvio químico
σ	desvio padrão

LISTA DE ABREVIATURAS DOS COMPOSTOS

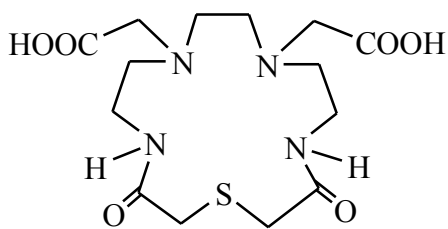
CDCl_3	clorofórmio deuterado
D_2O	água deuterada
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético ou ácido etilenodinitrilotetracético
PAR	4-(2-Piridilazo)-resorcinol
TMS	tetrametilsilano
dioxo[15] N_4O	1-oxa-4,7,10,13-tetraazaciclopentadecano-3,14-diona
dioxo[15] N_4S – L1	1-tia-4,7,10,13-tetraazaciclopentadecano-3,14-diona
ac_2 -dioxo[15] N_4S – L2	ácido 1-tia-4,7,10,13-tetraazaciclopentadecano-3,14-diona-7,10-diacético



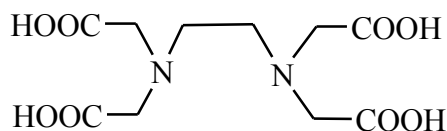
dioxo[15] N_4O



dioxo[15] N_4S



ac_2 -dioxo[15] N_4S



EDTA

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

I Introdução

Os ligandos macrocíclicos são compostos cíclicos polidentados, naturais ou sintéticos, cujo anel macrocíclico pode conter ou não substituintes, sendo constituídos por um número de átomos não inferior a nove e contendo pelo menos três átomos doadores (ex: azoto, enxofre, oxigénio ou fósforo). Apresentam uma estrutura exterior hidrófoba e flexível e uma cavidade central hidrófila com átomos doadores electronegativos [1,2].

Devido às restrições conformacionais impostas pelo anel macrocíclico e à sua estrutura exterior hidrófoba, estes compostos podem exhibir uma extraordinária afinidade para determinados iões metálicos, com a capacidade de se ligarem selectivamente a alguns catiões em detrimento de outros, o que lhes confere propriedades interessantes e inovadoras no âmbito da química de coordenação. De entre as suas diversas aplicações, vamos destacar as mais relevantes, no âmbito deste trabalho, designadamente:

- Medicina nuclear [3-5] como radiofármacos no diagnóstico (radioimunocintigrafia) e na terapêutica de tumores (radioimunoterapia) assim como em espectroscopia de ressonância magnética à imagem (RMI), sendo usados como agentes de contraste;
- Modelos experimentais de mecanismos fisiológicos, uma vez que mimetizam a fixação de metais de transição nos centros activos de metaloproteínas [6,7];
- Purificação de água através da remoção de metais pesados [8];
- Terapêutica por quelação [9], onde se usam na remoção de iões metálicos que se encontrem no organismo em concentrações excessivas. Determinados ligandos macrocíclicos revelaram-se agentes quelantes promissores devido à sua selectividade para um ião metálico específico [10]; na terapêutica em intoxicações por metais pesados, através da remoção de iões metálicos como o Cd^{2+} , o Hg^{2+} ou o Pb^{2+} [11]; remoção de iões que apresentam elevadas concentrações a nível do organismo, como é o caso do Cu^{2+} (doença de Wilson) [12] do Fe^{3+} (anemia de Cooley) [13,14] e do Ca^{2+} (dissolução de cálculos renais) [15].
- Superóxido dismutase (SOD) miméticos sintéticos - como agentes quelantes selectivos para os catiões cobre(II), manganês(II) e (III) ou ferro(III) [16-18].

CAPÍTULO 2

OBJECTIVOS

II Objectivos

- Síntese de dois compostos macrocíclicos do tipo dioxo-tia-tetraaza com anéis de 15 membros contendo quatro átomos de azoto e um átomo de enxofre como átomos doadores no anel macrocíclico, designadamente, o ligando 1-tia-4,7,10,13-tetraazaciclopentadecano-3,14-diona, (abreviadamente dioxo[15]N₄S – L1) e do seu derivado com substituintes N-metilcarboxilato, o ácido 1-tia-4,7,10,13-tetraazaciclopentadecano-3,14-diona-7,10-diacético (abreviadamente ac₂-dioxo[15]N₄S – L2), cf. Figura 1.

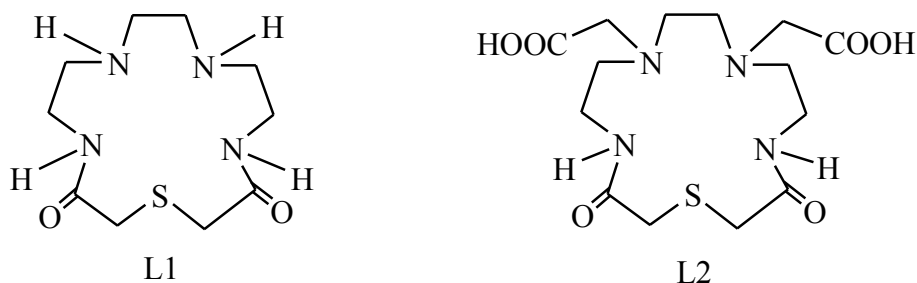


Figura 1 – Compostos macrocíclicos L1 (dioxo[15]N₄S) e L2 (ac₂-dioxo[15]N₄S).

- Caracterização estrutural dos compostos por espectroscopia de infravermelho e de RMN, designadamente aquisição de espectros de ¹H e de ¹³C e de correlações a duas dimensões (2D) como o HMQC e o HMBC ¹H, ¹³C.
- Estudos termodinâmicos:
 - Determinação das constantes de protonação do dioxo[15]N₄S e do ac₂-dioxo[15]N₄S.
 - Determinação das constantes de estabilidade de ambos os compostos com os iões metálicos Cu²⁺ e Hg²⁺.

Constatou-se existirem escassas publicações sobre compostos do tipo dioxo-tia-tetraaza contendo simultaneamente quatro azotos e um átomo de enxofre como átomos doadores e igualmente, que se dispunha na literatura de reduzida informação sobre as suas propriedades complexantes.

Por esta razão, propusemo-nos estudar o ligando L1 assim como o seu derivado com dois grupos N-metilcarboxilato (L2), inédito na literatura, e analisar qual o reflexo da introdução destes substituintes no macrociclo nos valores das constantes de estabilidade e na selectividade de complexação com os iões metálicos Cu^{2+} e Hg^{2+} .

CAPÍTULO 3

MATERIAIS E MÉTODOS

III Material e Métodos

1. Equipamento

1.1 Síntese e caracterização dos compostos macrocíclicos

Na síntese dos compostos, para além do material de vidro corrente de um laboratório de síntese orgânica, utilizou-se o seguinte equipamento:

- Balança analítica Kern ALS 120-4;
- Placas de aquecimento e agitação VELP Scientifica;
- Evaporador rotativo Büchi R-200 com bomba de vácuo KNF LABOPORT;
- Estufa Kowell D2-I;
- Aparelho medidor de pH CRISON micropH 2000 equipado com um eléctrodo combinado da CRISON;
- Colector de fracções Bio-Sciences AB, Frack-920.

Aparelhos utilizados na caracterização dos compostos:

- NMR Bruker Avance 400 MHz;
- Aparelho medidor de pH Orion 3 Star equipado com um microeléctrodo combinado Mettler Toledo U402-M3-S7/200.
- Espectrofotómetro de infravermelho FTIR Nicolet, Impac 400, software OMNIC 3.1.

1.2 Estudos termodinâmicos

As titulações potenciométricas foram efectuadas com o auxílio do seguinte equipamento:

- Milivoltímetro Orion modelo 720 A⁺ acoplado a um eléctrodo de vidro Metrohm 6.0150.100 e a um eléctrodo de referência de Ag/AgCl ref. 6.0733.100, da mesma marca;

- Bureta automática Dosimat 665 da Metrohm, com a finalidade de efectuar a adição de titulante; características da bureta: capacidade de 5 mL de solução e resolução de 1 μ L, reprodutibilidade igual a $\pm 5 \mu$ L sendo o erro associado aos volumes medidos de $\pm 15 \mu$ L;
- Agitador magnético;
- As titulações realizaram-se numa célula de titulação de vidro, de parede dupla, da marca Metrohm, com capacidade total de aproximadamente 50 mL de solução, devidamente vedada por uma tampa de plástico com diversos orifícios, para colocação do eléctrodo de vidro e de referência, do terminal da bureta e da entrada de azoto;
- Sistema constituído por um termóstato/criostato Huber polystat cc1, que permitiu que as titulações fossem efectuadas a temperatura constante e igual a $25,0 \pm 0,1 ^\circ\text{C}$.

2. Reagentes

2.1 Síntese e caracterização dos compostos macrocíclicos

Principais reagentes usados nos vários passos de síntese (a) e na caracterização dos compostos (b):

a)

- Hidrato de trietilenotetramina, Aldrich, 98%;
- Ácido tiodiglicólico, Aldrich, 98%;
- Sílica gel 60 (70-230 mesh ASTM), Fluka;
- Ácido bromoacético Aldrich 97%;
- Resina aniónica Dowex-1 \times 8 (20-50 mesh), Fluka.

b)

- D₂O, Aldrich, 99,9% em deutério;
- CDCl₃, Aldrich, 99,8% em deutério;
- 1,4-dioxano, Merck, $\geq 99\%$ - referência interna nos espectros de RMN de ¹³C;
- TMS (tetrametilsilano), Aldrich, 99,9% - referência interna dos espectros de RMN de ¹H em CDCl₃;

- Sal de sódio do ácido 3-(trimetilsilil)-propiónico-d₄, Aldrich, 99% - referência interna nos espectros de RMN de ¹H em D₂O.

Todos os solventes foram utilizados na sua forma comercial, excepto quando especificado.

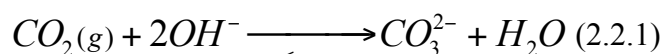
● Secagem do metanol

Sob azoto, adicionou-se magnésio granular (Fluka, 99,8%) ao metanol pró-análise a secar e observou-se uma intensa libertação de hidrogénio e de calor. Deixou-se em contacto, nessas condições, durante 24 horas, à temperatura ambiente. Após esse período de tempo, levou-se a refluxo durante 3 horas e destilou-se sob azoto. O destilado foi guardado em atmosfera inerte [19].

2.2 Estudos termodinâmicos

● Solução de base forte

Utilizou-se como titulante uma solução de KOH 0,1 M, preparada a partir de uma solução comercial pró-análise (Fixanal®, Riedel-de Haën) por diluição com água desionizada recentemente fervida e arrefecida sob azoto, de modo a garantir a eliminação do dióxido de carbono. Dada a possibilidade do hidróxido de potássio poder reagir com o CO₂ atmosférico originando carbonatos, segundo a reacção (2.2.1), a solução básica foi mantida num recipiente fechado com um tubo de carga na extremidade contendo Carbosorb®.



A solução foi rigorosamente aferida por titulação com uma solução padrão de hidrogenoftalato de potássio $2,56 \times 10^{-3}$ M. A sua concentração (*cf.* Resultados e Discussão) foi calculada a partir método de Gran [20,21].

● Solução de ácido forte

Utilizou-se uma solução de HNO_3 $2,0 \times 10^{-3}$ M para realizar a calibração do sistema de medida (milivoltímetro e eléctrodos). Esta foi preparada por diluição de uma solução comercial pró-análise (Fixanal®, Riedel-de Haën) de HNO_3 0,1 M.

● Solução padrão de hidrogenoftalato de potássio

O hidrogenoftalato de potássio foi seco na estufa durante cinco horas a 120 °C, segundo o processo usual descrito na literatura [19]. Seguidamente foi preparada uma solução desse sal com concentração $2,56 \times 10^{-3}$ M para aferição da solução da base usada como titulante.

● Electrólito de suporte

Utilizou-se uma solução de nitrato de potássio com concentração de 1,5 M, preparada a partir do respectivo produto comercial, com um grau de pureza pró-análise. Esta solução teve a finalidade de ajustar a força iónica a 0,1 M no interior da célula de titulação.

● Solução de EDTA

Preparou-se uma solução aproximadamente $1,273 \times 10^{-2}$ M a partir do sal comercial de EDTA (Aldrich, 99,995%). Foram adicionados dois equivalentes de KOH 0,1 M, em virtude da fraca solubilidade deste ácido em água.

● Solução dos ligandos

Os ligandos foram secos sob vácuo, tendo sido preparadas soluções com concentração da ordem de $2,5 \times 10^{-3}$ M. A concentração rigorosa da cada uma das soluções foi determinada por titulação potenciométrica com a solução de hidróxido de potássio padrão, anteriormente referida.

● Solução de nitrato de cobre(II)

Preparou-se uma solução aproximadamente $5,0 \times 10^{-2}$ M a partir do sal comercial $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (Riedel-de Haën, 99-102%). Esta solução foi padronizada por complexometria usando como titulante EDTA 0,1 M (Riedel-de Haën) e murexida como indicador metalocrómico [22,23]. Após a aferição, obteve-se uma concentração igual a $5,14 \times 10^{-2}$ M.

● Solução de nitrato de mercúrio(II)

Preparou-se uma solução aproximadamente $2,5 \times 10^{-2}$ M a partir do sal comercial $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 99,99%). Esta concentração corresponde a aproximadamente metade da preparada no caso do nitrato de cobre(II), em virtude da fraca solubilidade deste sal em água, sendo ainda necessário proceder à acidificação do meio com HNO_3 para evitar a precipitação do sal.

Esta solução foi padronizada por complexometria usando como titulante EDTA 0,1 M (Riedel-de Haën) e como indicador metalocrómico o PAR (4-(2-Piridilazo)-resorcinol) [22,23]. Após a aferição, obteve-se uma concentração igual a $2,41 \times 10^{-2}$ M.

● Solvente

Em todas as determinações experimentais, usou-se água desionizada como solvente, obtida por passagem de água recentemente destilada, através de um aparelho do tipo Millipore/Milli-Q.

3. Procedimento experimental

3.1 Síntese e caracterização dos compostos macrocíclicos

3.1.1 Reacções de síntese dos compostos macrocíclicos

Para a obtenção do ligando dioxo[15] N_4S utilizou-se um processo de fecho do anel macrocíclico (ciclização), em condições de elevada diluição, o qual consiste na reacção da trietilenotetramina (reagente comercial) com o éster metílico do ácido tiodiglicólico (*cf.* 3.1.1.2). Este composto foi previamente sintetizado (*cf.* 3.1.1.1), pois não se encontra disponível comercialmente.

3.1.1.1 Síntese do tiodiglicolato de metilo

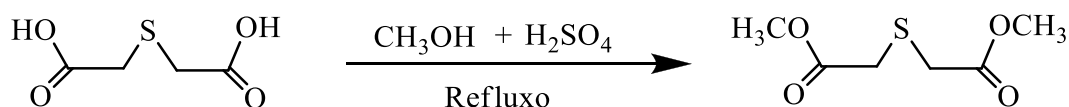


Figura 2 – Síntese do tiodiglicolato de metilo a partir do ácido tiodiglicólico.

A uma solução de ácido tiodiglicólico (5,0 g 0,033 mol) em metanol (100 mL) adicionou-se 1 mL de H₂SO₄ concentrado. Deixou-se com agitação e em refluxo durante 6 horas. No final da reacção adicionou-se Na₂SO₄ anidro e adicionou-se muito lentamente NaHCO₃ observando-se uma forte libertação de dióxido de carbono. Após a neutralização do ácido sulfúrico procedeu-se à filtração e evaporação da solução à secura no evaporador rotativo. O resíduo foi dissolvido na mínima quantidade água destilada e extraiu-se esta solução com CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Adicionou-se Na₂SO₄ anidro à fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se à secura, obtendo-se 4,811 g (0,027 mol) de tiodiglicolato de metilo. Rendimento: 81%.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ ppm δ 3,39 (s, 6 H, CH₃), 3,07 (s, 4 H, CH₂). (cf. Anexo 1).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 169,49 (C=O), δ 51,63 (CH₃), δ 32,92 (CH₂) ppm. (cf. Anexo 2).

3.1.1.2 Síntese do ligando dioxo[15]N₄S

O mecanismo desta reacção é desencadeado pelo ataque nucleofílico do grupo amina da trietilenotetraamina ao carbono carbonílico do éster em condições de elevada diluição e consequente fecho do anel macrocíclico (cf. Figura 3).

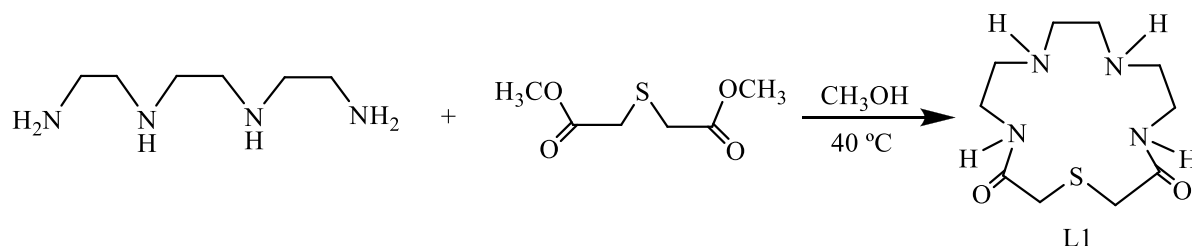


Figura 3 – Síntese do ligando dioxo[15]N₄S (L1).

O tiodiglicolato de metilo (7,20 g, 0,04 mol) foi adicionado à trietilenotetraamina (6,30 g, 0,042 mol), usando como solvente metanol previamente seco (600 mL). Deixou-se reagir durante 9 dias a 40 °C, com agitação. Após este período de tempo, evaporou-se o produto obtido à secura, obtendo-se um óleo castanho. Dissolveu-se na mínima quantidade de MeOH:CHCl₃ – 1:9 e aplicou-se numa coluna de dimensão 30,0 × 3,0 cm com sílica gel (70-230 mesh). Obtiveram-se três fracções:

- 1^a fracção – eluente clorofórmio;

- 2ª fracção – eluente mistura clorofórmio:metanol nas proporções 9:1;
- 3ª fracção – eluente metanol.

As fracções foram evaporadas até à secura. A cada uma adicionou-se uma solução de HCl concentrado em metanol até $\text{pH} \approx 3$. Verificou-se o grau de pureza de cada uma das fracções por RMN de ^1H e de ^{13}C . Concluiu-se que a segunda fracção continha o produto pretendido e que as restantes se encontravam contaminadas com vestígios de trietilenotetramina e compostos poliméricos. Obteve-se 4,3 g (0,0189 mol) de dioxo[15] N_4S na forma dicloridratada. Rendimento: 45%.

3.1.1.3 Síntese do ligando ac_2 -dioxo[15] N_4S

A síntese do ligando ac_2 -dioxo[15] N_4S (cf. Figura 4) consistiu na introdução de dois substituintes metilcarboxilato no dioxo[15] N_4S , através de uma reacção de condensação com bromoacetato de potássio em meio aquoso alcalino (KOH 3 M).

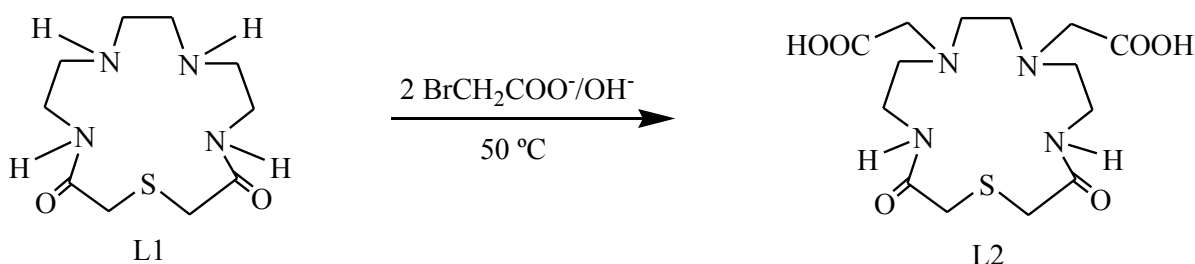


Figura 4 – Síntese do ligando ac_2 -dioxo[15] N_4S (L2).

Sob gelo e com agitação, neutralizou-se uma solução de ácido bromoacético, (0,45 g, $3,24 \times 10^{-3}$ mol), adicionando uma solução de KOH 3 M até $\text{pH} \approx 6,7$. Adicionou-se o bromoacetato de potássio formado, durante 30 minutos, ao dioxo[15] N_4S (0,50 g, $1,50 \times 10^{-3}$ mol) dissolvido no mínimo de água e previamente neutralizado com a mesma solução de base. Aumentou-se a temperatura para 50 °C e adicionou-se KOH até pH aproximadamente igual a 10.

No decurso da reacção observou-se uma diminuição progressiva do valor de pH devido à libertação dos protões. Adicionou-se KOH de forma a neutralizá-los, elevando-se novamente o valor de pH até 10. Ao fim de 6 dias deu-se por terminada a reacção por já não se verificar libertação dos protões com consequente diminuição de pH. Acidificou-se

com HCl 3 M até pH 2,1. O macrociclo foi purificado por cromatografia, numa coluna contendo uma resina aniónica Dowex-1×8 (20-50 mesh) na forma OH⁻.

Foram recolhidas fracções de 20 mL utilizando um colectador de fracções Bio-Sciences AB, Frack-920, sendo o caudal de 1 mL/min. no decurso de toda a experiência e usando como eluente HCl 0,05 M.

Verificou-se o grau de pureza das diversas fracções por RMN de ¹H e de ¹³C. Obteve-se 0,369 g ($8,2 \times 10^{-4}$ mol) de ac₂-dioxo[15]N₄S na forma dicloridratada. Rendimento: 55%.

3.1.2 Caracterização dos ligandos dioxo[15]N₄S e ac₂-dioxo[15]N₄S

Utilizou-se a espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C e de infravermelho para a caracterização dos ligandos em estudo.

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C (*cf.* Anexos 3, 4, 7 e 8) foram efectuados a partir das respectivas soluções dos compostos em D₂O, com medição dos valores de pD, de acordo com a metodologia descrita em 3.1.2.1. Com a finalidade de efectuar a atribuição das ressonâncias aos respectivos protões e carbonos do dioxo[15]N₄S, foram realizados os espectros de correlação HMQC e HMBC (*cf.* Anexo 5 e 6).

Os espectros de infravermelho (*cf.* Anexos 9 e 10) foram adquiridos a partir de uma pastilha de KBr (L1) ou de um filme utilizando como solvente acetato de etilo (L2).

3.1.2.1 Determinação dos valores de pD das soluções dos espectros de RMN

As soluções foram preparadas numa concentração aproximadamente igual a $1,0 \times 10^{-2}$ M usando D₂O como solvente.

A calibração do eléctrodo combinado e do milivoltímetro foi efectuada usando duas soluções tampão aquosas comerciais, respectivamente de pH 4,01 e 7,00, à temperatura de 25 °C. No entanto, o valor lido experimentalmente (simbolizado por pD^* e denominado pD aparente) não é exactamente igual ao obtido se a calibração tivesse sido executada com soluções tampão deuteradas, devido ao diferente comportamento do eléctrodo de vidro quando em presença iões hidrogénio (H⁺) em H₂O ou de iões deutério (D⁺) em D₂O. No último caso, o valor lido no milivoltímetro não necessitaria de correcção e seria igual ao valor de pD definido como $pD = -\log[D^+]$ [23,24]. Mas devido ao facto dos solventes

deuterados serem extremamente dispendiosos, não tem sido prática corrente usar tampões deuterados nas calibrações.

Glosee e Long [25] verificaram que ao medir o valor de acidez de diversas soluções de ácidos e base fortes em D₂O, o valor indicado no aparelho (pD^*) deveria ser acrescido de 0,4 unidades, de modo a corresponder à correcta concentração de D⁺ na escala pD , segundo a expressão:

$$pD = pD^* + 0,4 \quad (3.1.2.1)$$

3.2 Estudos Termodinâmicos

3.2.1 Introdução

No método potenciométrico, é possível medir a diferença de potencial entre o eléctrodo de referência e o eléctrodo indicador, isto é, o potencial da célula electroquímica (E_{cel}) que é obtido pela expressão (3.2.1.1):

$$E_{cel} = E_{ind} - E_{ref} + E_j \quad (3.2.1.1)$$

Através da equação de Nernst pode exprimir-se o termo E_{ind} segundo a expressão (3.2.1.2):

$$E_{ind} = E_{ind}^o + Q \log(H^+) \quad (3.2.1.2)$$

Substituindo a equação (3.2.1.2) na expressão (3.2.1.1) obtem-se:

$$\overbrace{E_{ind}^o - E_{ref} + E_j + E_a}^{E^{o''}} \quad (3.2.1.3)$$

na qual E_{ind}^o é o potencial normal do eléctrodo indicador, E_{ref} é o potencial do eléctrodo de referência, E_j é o potencial de junção líquida e E_a é o potencial de assimetria do eléctrodo de vidro, $Q = \left(\frac{RT}{F}\right) \ln 10$, em que R é a constante dos gases perfeitos, T é a temperatura absoluta e F a constante de Faraday, sendo (H^+) a actividade do ião

hidrogénio. Esta espécie é a determinante no aparecimento da diferença de potencial entre a solução em estudo e a membrana do eléctrodo indicador.

No entanto, a grandeza que é lida experimentalmente, não é a actividade do ião hidrogénio, mas a sua concentração em solução. Se a força iónica, ao longo da titulação, for mantida constante, pode admitir-se que as actividades são proporcionais às concentrações, visto que, se mantêm constantes os coeficientes de actividade das várias espécies eventualmente presentes em solução obtém-se a equação (3.2.1.4):

$$E_{cel} = E^{o''} + Q \times \log[H^+] \quad (3.2.1.4)$$

A partir dos valores de potencial obtidos experimentalmente, é possível calcular a concentração hidrogeniónica, utilizando a equação (3.2.1.4), desde que se tenham preliminarmente determinado os valores de $E^{o''}$ e de Q , usando um método de calibração adequado [26].

3.2.2. Processo de calibração do sistema usado

A calibração do milivoltímetro e dos eléctrodos necessária para a determinação dos valores da concentração hidrogeniónica, foi realizada por titulação de um ácido forte (HNO_3) com base forte (KOH) com concentrações conhecidas, à mesma força iónica e com o mesmo electrólito de suporte que foi utilizado posteriormente na titulação dos compostos em estudo e dos seus complexos de Cu(II) e de Hg(II) . Este processo permite-nos calcular o valor de $E^{o''}$ e do declive Q da equação (3.2.1.4) através de um método de minimização dos valores, assim como converter os valores de potencial medidos em concentrações de H^+ , com o auxílio de um programa de computador baseado no método de Gran [20, 21].

Este programa possibilitou igualmente o cálculo do volume de titulante adicionado até ao ponto de equivalência (V_e).

Periodicamente, foram efectuadas calibrações totais, (antes e depois do ponto de equivalência), com o objectivo de testar, ao longo do tempo, o comportamento dos eléctrodos, determinar o valor do produto iónico da água (K_w), nas condições experimentais em que se efectuaram as titulações e calcular a percentagem de carbonatação da base.

3.2.3 Calibração do sistema de medida

Antes e depois de cada titulação dos ligandos ou dos complexos procedeu-se a uma calibração do sistema de medida:

- ligou-se a bureta automática, o termóstato e o milivoltímetro e lavaram-se meteticulosamente com água desionizada, os eléctrodos de referência e de vidro, assim como a célula de titulação, tendo o cuidado de os secar completamente com papel absorvente;
- para a célula de titulação mediram-se, com exactidão, 25,00 mL de solução de HNO_3 $2,5 \times 10^{-3}$ M, 2,00 mL de solução de electrólito de suporte KNO_3 1,5 M e 3,00 mL de água; deixou-se estabilizar o sistema, com agitação magnética e sob azoto;
- procedeu-se à titulação desta solução usando como titulante uma solução padrão de $\text{KOH} \approx 0,1$ M, com incrementos de 0,050 mL e com aquisição automática.

Atendendo a que esta técnica experimental se baseia na medida dos valores de potencial lidos no milivoltímetro em função do volume de base adicionado, impuseram-se diversas condições no programa de aquisição de modo a garantir que as leituras do potencial correspondessem a um valor perfeitamente estabilizado.

3.2.4 Determinação da concentração da solução de KOH

Para a célula de titulação mediram-se, rigorosamente, 20,00 mL de uma solução padrão de hidrogenoftalato de potássio $2,54 \times 10^{-3}$ M, 2,00 mL de KNO_3 1,5 M e 8,00 mL de água desionizada.

Sob azoto e com agitação magnética, deixou-se a solução a estabilizar à temperatura de 25,0 °C. Por fim, iniciou-se a titulação com a solução de KOH , com a finalidade de calcular a sua concentração rigorosa.

O processo de cálculo consistiu na introdução dos valores de volume de base adicionada na titulação e dos valores de potencial medidos experimentalmente no milivoltímetro no programa EXCEL. Os valores foram tratados recorrendo às equações do método de Gran [20,21].

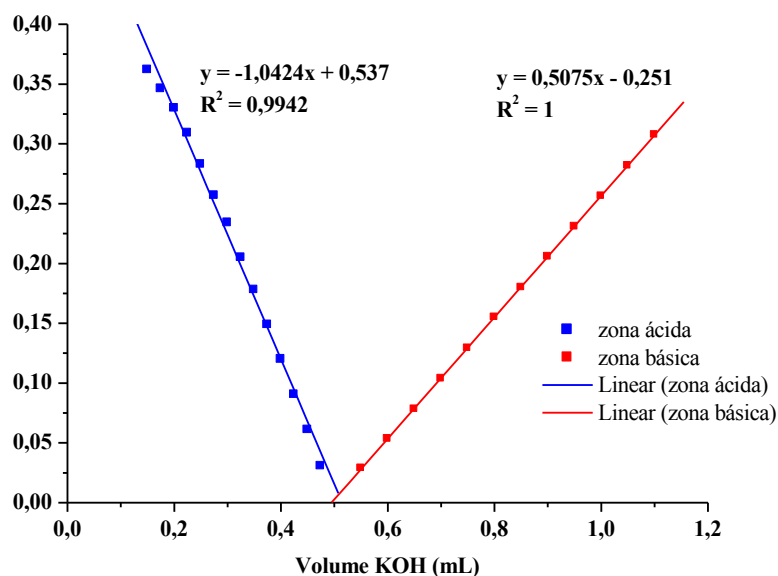


Figura 5 – Titulação potenciométrica da solução de KOH com uma solução padrão de hidrogenoftalato de potássio.

Com o auxílio do programa de cálculo ANOVA, realizou-se o tratamento estatístico por regressão linear (*cf.* Figura 5). Obteve-se, deste modo, o valor do volume de base adicionada até ao ponto de equivalência.

A partir deste volume, foi calculada a concentração da solução de KOH, sendo esta igual a 0,101 M.

3.2.5 Validação do equipamento potenciométrico

3.2.5.1 Determinação das constantes de protonação do EDTA

Para a célula de titulação mediram-se, rigorosamente, 4,00 mL de uma solução $1,27 \times 10^{-2}$ M de EDTA, 2,00 mL de solução de KNO_3 1,5 M e 24,00 mL de água desionizada.

Sob azoto e com agitação magnética, deixou-se a solução a estabilizar à temperatura de 25,0 °C. Por fim, iniciou-se a titulação utilizando como titulante a solução padrão de KOH com concentração conhecida, anteriormente referida.

A titulação foi realizada com aquisição automática de dados, em condições semelhantes às utilizadas nas calibrações, impondo determinados critérios de convergência,

de modo a ser atingido o equilíbrio da reacção e a estabilização das leituras de potencial. As adições de base forte foram efectuadas com incrementos de 0,025 mL.

3.2.5.2 Determinação das constantes de estabilidade do EDTA com o ião Cu^{2+}

Para a célula de titulação mediram-se, 4,00 mL de solução de EDTA, 2,00 mL de solução de KNO_3 1,5 M, 1,00 mL de solução de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ com concentração $5,14 \times 10^{-2}$ M e 23,00 mL de água desionizada.

As adições de titulante (KOH) foram efectuadas com incrementos de 0,025 mL e aquisição automática de dados. A relação estequiométrica metal:ligando escolhida foi igual a 1:1.

3.2.6 Titulação dos compostos macrocíclicos

Para a célula de titulação mediram-se, rigorosamente, 20,00 mL de uma solução aproximadamente $2,5 \times 10^{-3}$ M do macrociclo em estudo, 2,00 mL de solução 1,5 M do electrólito de suporte e 8,00 mL de água desionizada.

Sob azoto e com agitação magnética, deixou-se a solução a estabilizar à temperatura de 25,0 °C. Por fim, iniciou-se a titulação com a solução padrão de KOH com concentração conhecida.

As titulações foram realizadas com aquisição automática de dados, em condições semelhantes às utilizadas nas calibrações, impondo determinados critérios de convergência, de modo a ser atingido o equilíbrio da reacção e a estabilização das leituras de potencial. As adições de base forte foram feitas, na maioria das vezes, com incrementos de 0,05 mL.

3.2.7 Titulação dos macrociclos em presença de soluções de sais metálicos

Atendendo a que as reacções de complexação entre os ligandos em estudo e os iões metálicos $\text{Cu}(\text{II})$ e $\text{Hg}(\text{II})$ apresentavam cinética de formação dos complexos relativamente rápida, foram realizadas titulações com aquisição automática de dados.

Foram efectuadas titulações com diferentes proporções metal:ligando (1:1, 2:1 e/ou 1:2). Seguidamente descreve-se a título exemplificativo, a metodologia adoptada para a titulação do catião $\text{Cu}(\text{II})$ na proporção 1:1 metal:ligando.

Mediram-se 20,00 mL de solução do ligando em estudo, 2,00 mL de solução do electrólito de suporte 1,5 M, 1,00 mL de solução de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ com concentração igual a $5,14 \times 10^{-2}$ M e 7,00 mL de água desionizada.

As adições de titulante foram efectuadas escolhendo incrementos de 0,025 mL ou de 0,05 mL.

3.2.8 Diagrama de distribuição de espécies

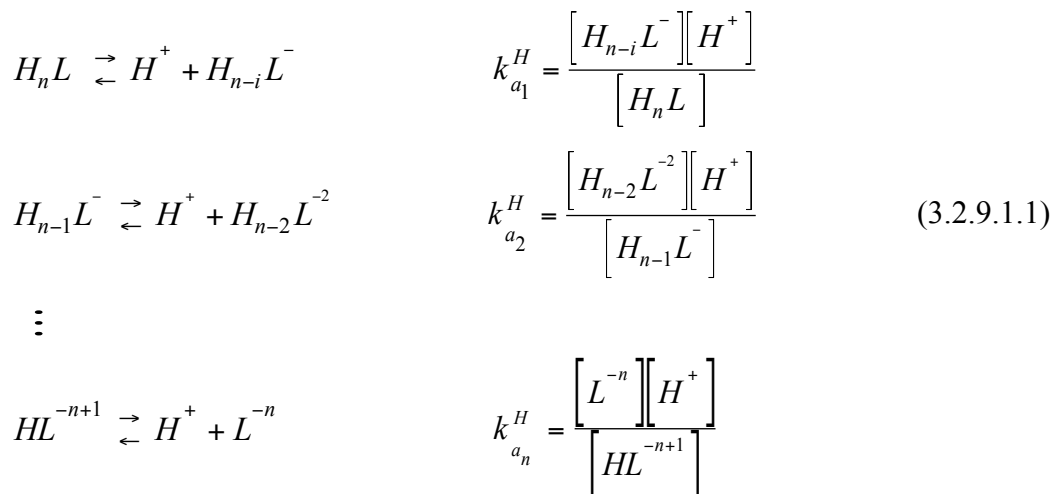
Com a finalidade de calcular as concentrações de todas as espécies em solução em cada ponto da titulação ou de traçar diagramas de distribuição de espécies utilizou-se o programa HYSS [27]. O programa apresenta as curvas de distribuição de espécies, assim como a sua concentração respectiva, calculada para cada valor de pH.

3.2.9 Determinação de constantes termodinâmicas por potenciometria

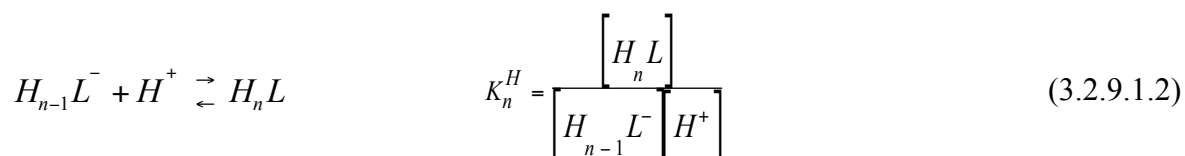
3.2.9.1 Determinação de constantes de protonação

A potenciometria é o método correntemente utilizado para a determinação de constantes de protonação, obtendo-se resultados bastante precisos. No entanto, quando os valores das constantes são muito baixos ($\log K_i^H$ inferior a 2) ou muito elevados ($\log K_i^H$ superior a 12), os resultados são afectados de grande imprecisão, devido a dificuldades técnicas e de cálculo inerentes, por exemplo, aos erros acídicos e alcalinos associados ao eléctrodo de vidro.

Os compostos macrocíclicos são ácidos polipróticos de fórmula geral H_nL que se dissociam em equilíbrios sucessivos:



As constantes de equilíbrio destas reacções são constantes de dissociação estequiométricas parciais e designam-se por $k_{a_1}^H, k_{a_2}^H, \dots, k_{a_n}^H$. As constantes de protonação ou constantes estequiométricas parciais, referem-se aos equilíbrios inversos, como por exemplo:



As constantes de dissociação relacionam-se com as constantes de protonação através das seguintes expressões:

$$K_1^H = \frac{1}{k_{a_n}^H}, \quad K_2^H = \frac{1}{k_{a_{n-1}}^H}, \dots, \quad K_n^H = \frac{1}{k_{a_1}^H} \tag{3.2.9.1.3}$$

As constantes de protonação globais β_n^H são definidas como:

$$\beta_1^H = K_1^H, \quad \beta_2^H = K_1^H \times K_2^H, \dots, \quad \beta_n^H = K_1^H \times K_2^H \times \dots \times K_n^H \tag{3.2.9.1.4}$$

3.2.9.2 Determinação de constantes de estabilidade de complexos

Quando um ligando está em presença de um catião metálico, podem considerar-se diversos equilíbrios correspondentes à formação de várias espécies complexas que se podem representar segundo o equilíbrio genérico (3.2.9.2.1):



Ao equilíbrio descrito pela equação (3.2.9.2.1) corresponde a constante global (3.2.9.2.2):

$$\beta_{mhl} = \frac{[M_m H_h L_l]}{[M]^m [H]^h [L]^l} \quad (3.2.9.2.2)$$

em que $[M]$, $[H]$ e $[L]$ são as concentrações das espécies livres em equilíbrio, sendo m e l números inteiros maiores ou iguais a zero e h um número inteiro que pode assumir valores negativos correspondendo, nestas circunstâncias ao ião OH^- .

Para que seja possível a determinação de constantes de estabilidade por este método é imprescindível que a percentagem de metal livre no início da titulação seja superior a 20% [26]. A determinação dos valores das constantes de protonação e de estabilidade dos complexos de cobre(II) e de mercúrio(II) foi realizada com um programa adequado para o efeito, o HYPERQUAD [28], que permitiu calcular os valores das constantes globais de formação (β_i), assim como o valor do respectivo desvio padrão.

Os valores dos erros das constantes determinaram-se através dos desvios padrão ($\pm \sigma$) calculados directamente pelo programa para as constantes globais, aplicando a lei de propagação de erros. Estes valores apresentam-se entre parêntesis nas tabelas onde se indicam os resultados experimentais (*cf.* Resultados e Discussão).

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV Resultados e Discussão

1. Síntese dos compostos L1 e L2

Na sequência de trabalhos anteriores [29,30], sintetizaram-se dois compostos macrocíclicos, um deles com substituintes N-metilcarboxilato, ambos com 15 átomos no anel e do tipo dioxo-tia-tetraaza, com esfera de coordenação N_4S e N_4O_2S , respectivamente.

Estes compostos foram obtidos com rendimentos razoavelmente elevados. A reacção de fecho do anel macrocíclico (ciclização) foi decisiva na síntese do dioxo-[15] N_4S e consequentemente na obtenção do seu derivado funcionalizado com grupos metilcarboxilato.

Encontram-se classificadas na literatura como reacções de ciclização de macrociclos, essencialmente três tipos de técnicas:

- elevada diluição [31-33]
- síntese assistida por ião metálico – “template synthesis” [34-36];
- utilização de grupos protectores [37].

Na síntese do dioxo[15] N_4S recorreu-se à técnica de elevada diluição, na qual se utiliza um volume relativamente elevado de solvente seco. Pelo facto da síntese ser realizada com alta diluição, a colisão entre as moléculas diminui, favorecendo as reacções intramoleculares e o fecho do anel em prol das reacções intermoleculares, que podem originar compostos poliméricos.

Na introdução dos dois substituintes metilcarboxilato, usou-se uma reacção de condensação entre o ligando cíclico e o bromoacetato de potássio, em meio aquoso alcalino. O macrociclo ac_2 -dioxo[15] N_4S obteve-se com rendimento razoável nas seguintes condições experimentais: 6 dias de reacção, com valores de pH compreendidos entre 9,5 - 10 e temperatura igual a 50 °C (ver descrição mais detalhada da síntese no Procedimento Experimental, ponto **3.1.1.3**). Por esta via sintetizou-se o composto pretendido L2 praticamente puro, ainda que contaminado com matéria inorgânica, pelo que se recorreu, posteriormente, à sua purificação em coluna, através de cromatografia de permuta aniónica. Outras condições experimentais ensaiadas, conduziram a misturas constituídas pelos

derivados mono- e di-substituídos ou à hidrólise das amidas com consequente abertura do macrociclo.

2. Caracterização estrutural dos compostos por espectroscopia de RMN

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é um dos principais métodos para a determinação e identificação da estrutura de compostos orgânicos [38]. Esta técnica permite o estudo da estrutura molecular de um composto, através da medição da absorção de uma radiação na frequência rádio pelos núcleos da amostra quando sujeitos a um campo magnético intenso [39]. Estes núcleos fazem parte de átomos que por sua vez estão integrados na molécula.

Para realizar a aquisição de um espectro deve utilizar-se um solvente que não possua átomos que absorvam na frequência em estudo, sendo necessário apenas usar uma pequena quantidade de amostra, o que é uma das principais vantagens desta técnica.

Em compostos com um plano de simetria, os átomos equivalentes originam sinais equivalentes. Este facto acontece nos compostos em estudo L1 e L2, em que os átomos de ambos os lados do eixo de simetria originam sinais iguais (*cf.* Figura 6 e 7).

O desvio químico (δ ppm) descreve a posição do pico de ressonância no espectro de RMN. A blindagem ou desblindagem do átomo em estudo é influenciada pela maior ou menor densidade electrónica e determinará respectivamente, se a ressonância aparece a menor ou a maior desvio químico, isto é, a mais alto ou a mais baixo campo [38]. Nos espectros de ^1H , através da integração das ressonâncias obtidas é possível determinar o número de prótons a que corresponde o sinal.

Os espectros mais frequentemente traçados são dos núcleos de ^1H e ^{13}C . No entanto, para a caracterização exacta de uma molécula recorre-se frequentemente a espectros bidimensionais, os quais permitem analisar a correlação entre os sinais obtidos pelos espectros de ^1H e de ^{13}C como as experiências de HMQC e de HMBC, que permitem conhecer a interacção entre o ^{13}C e o ^1H a curta e longa distância, respectivamente. Ou seja, o HMQC permite determinar correlações $^2J_{\text{C-H}}$, isto é, quais os prótons ligados directamente a cada um dos carbonos. O HMBC analisa a correlação C – H a $^2J_{\text{C-H}}$ e a $^3J_{\text{C-H}}$, isto é, correlações de carbono com prótons localizados até à distância de 3 ligações.

2.1 dioxo[15]N₄S

O dioxo[15]N₄S apresenta um espectro de RMN de ¹H com quatro ressonâncias **a**, **b**, **c**, e **d** (*cf.* Anexo 3), as quais foram identificadas pela multiplicidade exibida pelos vários prótons 4:4:4:4 e pela relação de áreas. O espectro de ¹³C exibe cinco ressonâncias **a**, **b**, **c**, **d** e **e** (*cf.* Anexo 4).

Esta caracterização foi complementada recorrendo-se às técnicas de HMQC e de HMBC, as quais permitiram atribuir sem ambiguidade as ressonâncias aos respectivos átomos do composto.

O carbono carbonílico (C_{e-e'}, δ 175,65) é o único que pode ser identificado sem qualquer dúvida. No espectro de HMBC (*cf.* Anexo 6) observa-se um acoplamento do C_{e-e'} com um tripleto (δ 3,64) e com um singuleto (δ 3,47).

Por observação da Figura 7 pode-se concluir que os prótons **c** (singuleto) e **d** (tripleto) são passíveis de acoplar com o carbono C_e (correspondente ao carbono carbonílico), o que está de acordo com o espectro adquirido. A partir desta informação atribuiu-se cada uma das ressonâncias no espectro de RMN de ¹H. Recorrendo ao HMQC (*cf.* Anexo 5) fez-se as atribuições das ressonâncias do espectro de ¹³C, visto que, a intersecção entre o sinal do carbono e do próton permite fazer a correlação entre o carbono e os respectivos prótons, aos quais se encontra directamente ligado (*cf.* Tabela 1).

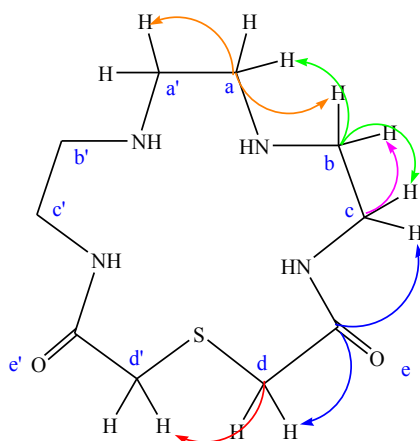


Figura 6 – Estrutura química do ligando dioxo[15]N₄S. As setas representam as correlações heteronucleares ³J_{C-H} e ²J_{C-H}, verificadas no espectro de HMBC.

Tabela 1 – Desvios químicos (δ , ppm) e respectivas correlações verificadas para o ligando dioxo[15]N₄S. As constantes de acoplamento (J em Hz) encontram-se entre parênteses.

Posição	¹ H	¹³ C	HMQC (¹³ C→H) ² J _{C-H}	HMBC (¹³ C→H) ³ J _{C-H} e ² J _{C-H}
a	3,68 (4 H) <i>s</i>	48,82	a	a'; b
b	3,37 (4 H) <i>t</i>	43,40	b	a; c
c	3,64 (4 H) <i>t</i>	35,90	c	b
d	3,47 (4 H) <i>s</i>	38,14	d	d'
e	-	175,65	-	d; c

2.2 ac₂-dioxo[15]N₄S

O espectro de RMN de ¹H do ligando ac₂-dioxo[15]N₄S apresenta três ressonâncias, um singuleto correspondente à ressonância **e** e dois multipletos correspondentes à coalescência das ressonâncias **a;b** e **c;d** (*cf.* Anexo 7 e Tabela 2). O espectro de RMN de ¹³C exibe sete ressonâncias **a, b, c, d, e, f e g** (*cf.* Anexo 8 e Tabela 3), mais duas do que o seu derivado L1, devido à presença dos dois substituintes metilcarboxilato que possuem um átomo de carbono (**e e g**).

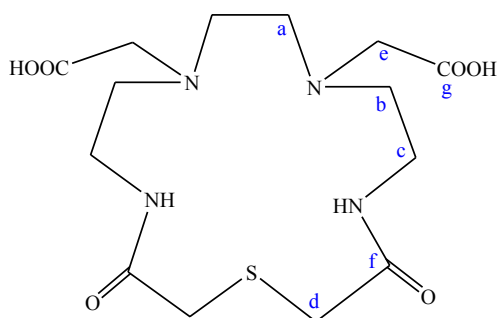


Figura 7 – Estrutura química do ligando ac₂-dioxo[15]N₄S.

Tabela 2 – Desvios químicos (δ , ppm) e atribuições do espectro de RMN de ^1H do ac₂-dioxo[15]N₄S.

Posição	^1H	Atribuições
a, b	3,84 (8 H) <i>m</i>	a (4 H, <i>t</i> , HNCH ₂ CH ₂ NHCO); b (4 H, <i>s</i> , HNCH ₂ CH ₂ NH).
c, d	3,66 (8 H) <i>m</i>	c (4 H, <i>t</i> , COHNCH ₂ CH ₂ NH); d (4 H, <i>s</i> , SCH ₂ CONH).
e	4,07 (4 H) <i>s</i>	4 H, <i>s</i> , NHCH ₂ COOH.

Tabela 3 – Desvios químicos (δ , ppm) do espectro de RMN de ^{13}C do ac₂-dioxo[15]N₄S.

Posição	^{13}C
a	54,59
b	51,31
c	49,42
d	36,20
e	56,44
f	173,27
g	171,64

3. Caracterização por espectroscopia de infravermelho

O espectro de IV, que analisa as vibrações entre os diferentes átomos, permitiu a identificação dos grupos funcionais dos ligandos.

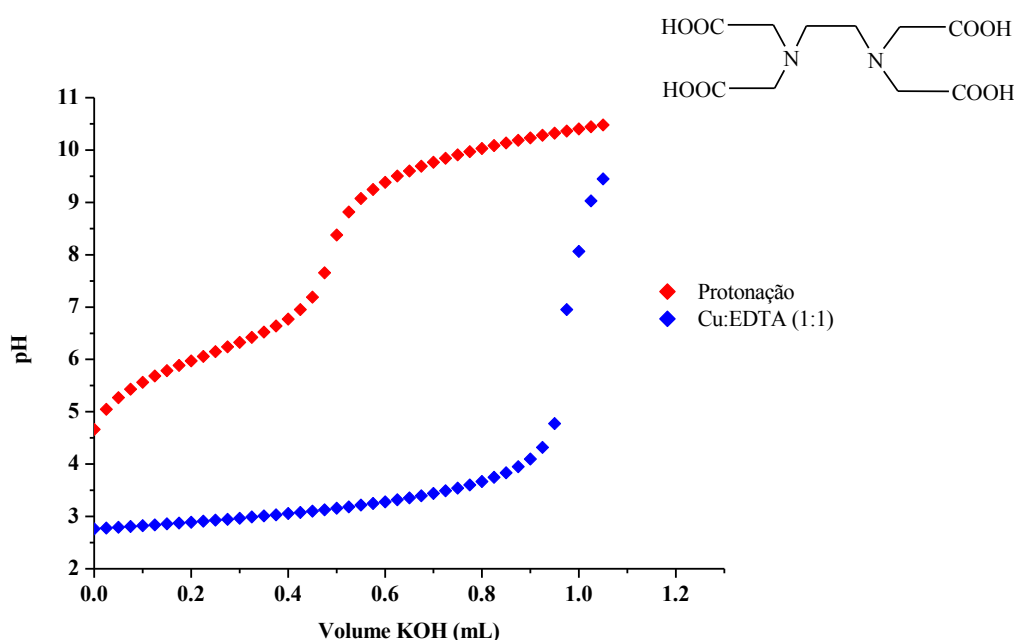
O espectro obtido para o dioxo[15]N₄S (*cf.* Anexo 9) confirmou a presença da função amina (banda larga a 3426 cm⁻¹) e da função carbonilo (banda aguda intensa a 1651 cm⁻¹).

O espectro obtido para o ac₂-dioxo[15]N₄S (*cf.* Anexo 10) para além da presença da função amina (banda larga a 3344 cm⁻¹) e da função carbonilo (banda aguda intensa a 1644 cm⁻¹), é possível ainda observar uma banda correspondente à função ácido carboxílico (1734 cm⁻¹).

4. Estudos Termodinâmicos

4.1 Validação do equipamento potenciométrico – determinação das constantes de protonação do EDTA e de estabilidade com o ião Cu^{2+}

Na Figura 6 estão representadas as curvas de titulação pH *versus* volume de titulante obtidas a partir dos valores experimentais das titulações do EDTA e deste com o ião Cu^{2+} , na proporção 1:1 metal:ligando. Os valores das constantes de protonação e de estabilidade por nós obtidos foram concordantes com os descritos na literatura [40], o que nos permite validar o equipamento potenciométrico utilizado.



Figur

a 8 – Curvas de titulação, pH *versus* volume de titulante (mL) do EDTA na ausência e na presença de Cu^{2+} , na proporção 1:1 metal:ligando.

4.2 Determinação das constantes de protonação dos compostos dioxo[15] N_4S e ac2-dioxo[15] N_4S

A determinação das constantes de protonação dos compostos sintetizados foi realizada a partir das respectivas curvas de titulação potenciométricas obtidas experimentalmente, com aquisição automática de dados, utilizando o programa HYPERQUAD [28]. Este programa permitiu calcular as constantes globais de formação

(β_i), assim como o valor do respectivo desvio padrão, sendo as constantes de protonação parciais (K_n^H) determinadas a partir destes valores. Na Figura 9 estão representadas as curvas de titulação dos compostos L1 e L2 obtidas por potenciometria. Na Tabela 4 apresentam-se os valores das constantes de protonação ($\log K_n^H$) determinados no presente trabalho.

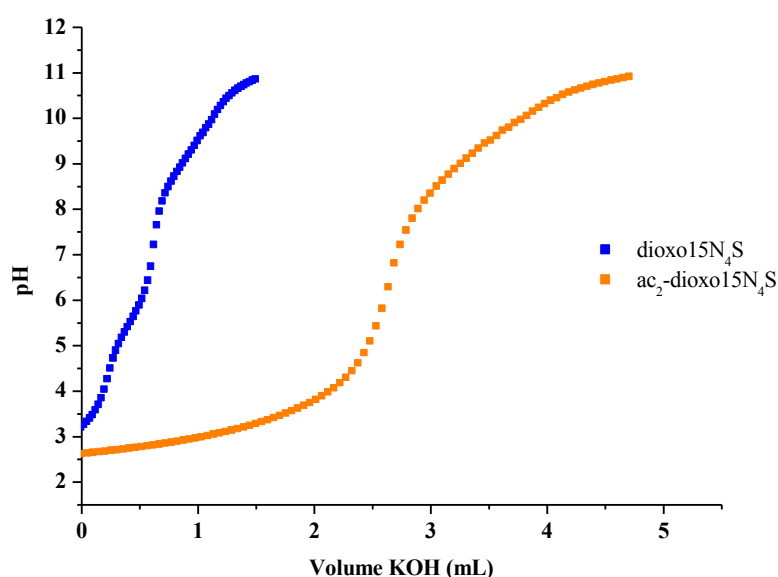
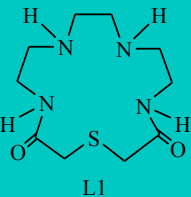
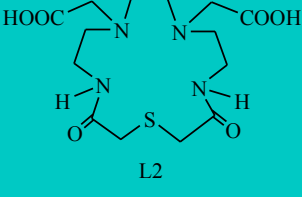


Figura 9 – Curvas de titulação, pH *versus* volume de titulante (mL) dos compostos dioxo[15]N₄S e ac₂-dioxo[15]N₄S.

O dioxo[15]N₄S é um ligando que apresenta quatro centros básicos. Foram determinadas por potenciometria apenas duas constantes de protonação ($\log K_1^H$ e $\log K_2^H$) não tendo sido possível calcular as duas restantes ($\log K_3^H$ e $\log K_4^H$), devido ao seu baixo valor.

Por comparação com os resultados obtidos para compostos semelhantes descritos na literatura [41], ocorre em primeiro lugar a protonação dos dois átomos de azoto dos grupos amina, em posições consecutivas, correspondendo aos valores de $\log K_1^H$ e de $\log K_2^H$. Somente a valores de pH muito baixos ocorre a protonação dos átomos de azoto do grupo amida.

Tabela 4 – Constantes de protonação ($\log K_n^H$)^{*} dos ligandos dioxo[15]N₄S e ac₂-dioxo[15]N₄S ($T = 25,0 \pm 0,1$ °C; $I = 0,10$ M KNO₃).

$\log K_n^H$	 L1	 L2
$\log K_1^H$	9,04(1)	9,02(1)
$\log K_2^H$	5,51(2)	4,06(2)
$\log K_3^H$	-	2,20(3)

* Os valores dos erros das constantes determinaram-se através dos desvios padrão ($\pm\sigma$) calculados directamente pelo programa para as constantes globais, aplicando a lei de propagação de erros.

$$K_n^H = \frac{[H_n L]}{[H_{n-1} L][H^+]}$$

O ac₂-dioxo[15]N₄S é um ligando que apresenta seis centros básicos. Foram determinadas por potenciometria apenas três constantes de protonação ($\log K_1^H$, $\log K_2^H$ e $\log K_3^H$) não tendo sido possível calcular as três restantes, devido ao seu baixo valor. A observação da Tabela 4 permitiu concluir que o valor da primeira constante deve corresponder à protonação de um dos átomos de azoto; o valor da segunda e da terceira constante tanto pode corresponder à protonação do segundo átomo de azoto como à protonação de um dos substituintes metilcarboxilato. Para a realização destas atribuições será necessário recorrer a outras técnicas, nomeadamente, à espectroscopia de RMN de ¹H ou a estudos estruturais.

Comparando o valor da segunda constante de protonação obtido para L1 com o determinado para L2 (*cf.* Tabela 4) pode verificar-se que a introdução dos substituintes originou uma diminuição da basicidade. No entanto, o valor da primeira constante de protonação de ambos os compostos é da mesma ordem de grandeza, não sendo afectada pela introdução dos dois grupos metilcarboxilato no anel macrocíclico.

4.3 Determinação das constantes de estabilidade do ligando dioxo[15]N₄S e ac₂-dioxo[15]N₄S

Por titulação potenciométrica determinaram-se as constantes de estabilidade globais dos complexos formados entre os compostos dioxo[15]N₄S ou o ac₂-dioxo[15]N₄S e os cátions metálicos Cu²⁺ e Hg²⁺ a partir das respectivas curvas de titulação pH *versus* volume de base forte, obtidas experimentalmente (*cf.* Figuras 10 e 11 e Tabela 5). Em cada ponto da titulação estabelece-se um equilíbrio que é consequência da competição entre os iões H₃O⁺ e o catião metálico pelo ligando.

A cinética das reacções de formação dos complexos em solução aquosa foi relativamente rápida o que permitiu utilizar uma aquisição automática de dados. Na verdade, é usual constatar-se que a velocidade das reacções de formação dos complexos com macrociclos tendo como átomos doadores azoto e enxofre é mais rápida que a dos macrociclos correspondentes contendo exclusivamente átomos de azoto [42,43].

Para efectuar o cálculo das constantes de estabilidade utilizou-se o programa HYPERQUAD [28] a partir de um número suficiente de pontos experimentais, correspondentes a pelo menos duas curvas de titulação, com diferentes proporções metal:ligando (2:1 ou 1:1). Este programa permitiu calcular as constantes globais de formação ($\beta_{M_mH_hL_l}$), assim como o valor do respectivo desvio padrão, que se apresenta entre parêntesis na respectiva tabela de resultados (*cf.* Tabela 5). Os valores mencionados apenas exprimem a precisão dos resultados, não representando os erros experimentais totais.

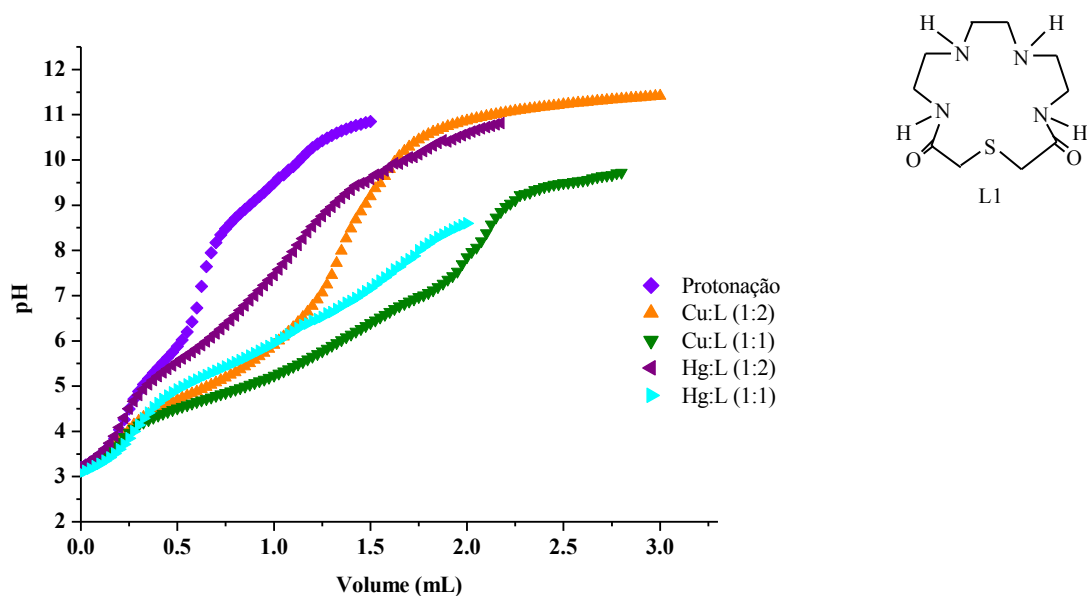


Figura 10 – Curvas de titulação, pH *versus* volume titulante (mL) do composto dioxo[15]N₄S, na ausência e na presença dos iões metálicos Cu²⁺ e Hg²⁺, nas proporções 1:2 ou 1:1 metal:ligando.

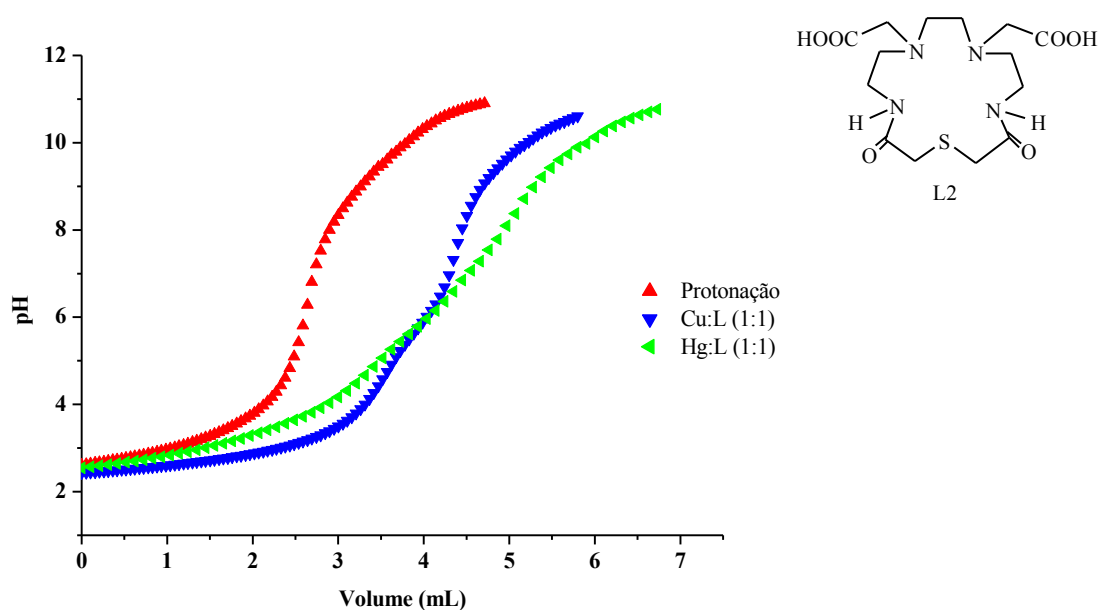


Figura 11 – Curvas de titulação, pH *versus* volume titulante (mL) do composto ac₂-dioxo[15]N₄S, na ausência e na presença dos iões metálicos Hg²⁺, Cu²⁺, na proporção 1:1 metal:ligando.

Tabela 5 – Constantes de estabilidade ($\log K_{MmHhLl}$) dos compostos dioxo[15]N₄S, ac₂-dioxo[15]N₄S e dioxo[15]N₄O com os iões metálicos Cu²⁺ e Hg²⁺. $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$; $I = 0,10\text{ M}$ em KNO₃.

Ião Metálico	Quociente do equilíbrio	dioxo[15]N ₄ S ^a	ac ₂ -dioxo[15]N ₄ S ^a	dioxo[15]N ₄ O ^b
Cu ²⁺	$[ML]/[M] \times [L]$	8,24(1)	8,55(2)	6,84
	$[M(HL)]/[ML] \times [H]$	4,28(5)	5,42(3)	–
	$[ML]/[ML(OH)] \times [H]$	-5,92(5)	-9,63(4)	-0,08
	$[ML(OH)_2]/[MOH] \times [H]$	-6,94(3)	-	-6,50
Hg ²⁺	$[ML]/[M] \times [L]$	6,89(1)	7,97(3)	-
	$[M(HL)]/[ML] \times [H]$	5,27(4)	4,05(4)	-
	$[ML]/[ML(OH)] \times [H]$	-6,86(4)	-8,85(5)	-
	$[ML(OH)_2]/[ML(OH)] \times [H]$	-8,28(3)	-9,59(6)	-

^a Os valores entre parênteses correspondem aos desvios padrão ($\pm\sigma$) dos erros das constantes calculados directamente pelo programa para as constantes globais, aplicando a lei de propagação de erros; ^b Ref. [42].

Para ambos os compostos, formaram-se complexos do tipo ML, espécies monoprotonadas do tipo MHL e hidroxocomplexos tais como ML(OH).. Para o dioxo[15]N₄S e para o ac₂-dioxo[15]N₄S (em presença de Hg²⁺) formam-se também as espécies ML(OH)₂.

Nas Figuras 12 e 13 representam-se os diagramas de especiação em função de pH para soluções aquosas de Cu²⁺ ou de Hg²⁺ com o composto dioxo[15]N₄S nas proporções 1:2 e 1:1.

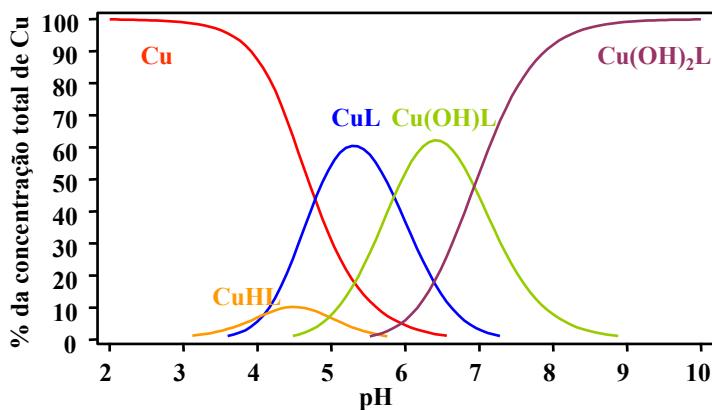


Figura 12 – Diagrama de distribuição de espécies para uma solução do complexo de Cu²⁺ com o dioxo[15]N₄S (L) ($C_L = C_M = 1,67 \times 10^{-3}\text{ M}$).

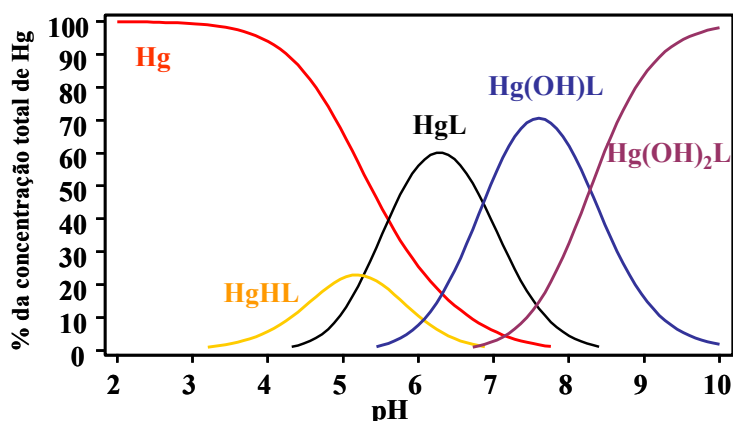


Figura 13 – Diagrama de distribuição de espécies para uma solução do complexo de Hg^{2+} com o dioxo[15] N_4S (L) ($C_L = C_M = 1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$).

Os resultados obtidos foram igualmente analisados por comparação com o ligando análogo dioxo[15] N_4O , o que permitiu avaliar a influência da substituição de um átomo doador de enxofre por um átomo de oxigénio na selectividade do macrociclo e na estabilidade dos seus complexos. Por observação da Tabela 5 verifica-se que estabilidade termodinâmica dos complexos ML do dioxo[15] N_4S com o Cu^{2+} é superior à dos complexos correspondentes com o dioxo[15] N_4O (sendo esse acréscimo de 1,4 unidades logarítmicas). A justificação mais plausível para esta ocorrência é o envolvimento do átomo de enxofre na coordenação aos referidos iões metálicos [42,43]. A diferença no valor das constantes para os dois análogos também é suportada pelas propriedades doadoras σ do átomo de enxofre.

A constante de estabilidade ML do ião Hg^{2+} apresenta igualmente um valor elevado, mas inferior ao valor determinado com o ião Cu^{2+} , como seria de esperar para este tipo de compostos.

Nas Figuras 14 e 15 estão representados os diagramas de distribuição de espécies em função de pH para as soluções de Cu^{2+} ou de Hg^{2+} com o composto ac₂-dioxo[15] N_4S na proporção 1:1.

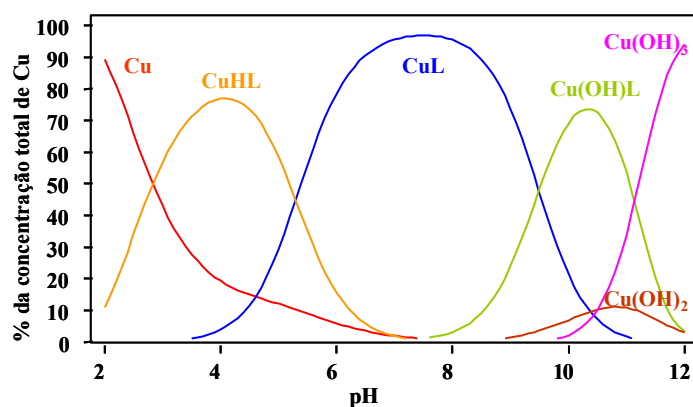


Figura 14 – Diagrama de distribuição de espécies para uma solução do complexo de Cu^{2+} com o ac_2 -dioxo[15] N_4S (L) ($C_L = C_M = 1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$).

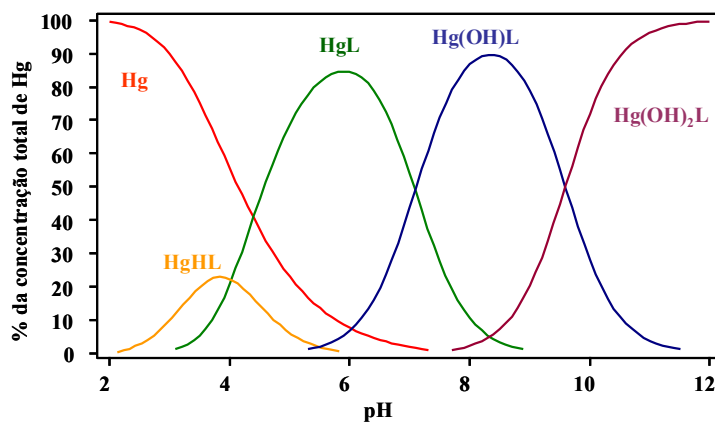


Figura 15 – Diagrama de distribuição de espécies para uma solução do complexo de Hg^{2+} com o ac_2 -dioxo[15] N_4S (L) ($C_L = C_M = 1,67 \times 10^{-3} \text{ M}$).

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES

V Conclusões

No presente trabalho procedeu-se à síntese de dois compostos macrocíclicos com um anel de 15 membros possuindo um átomo de enxofre e quatro átomos de azoto, como átomos doadores. O composto dioxo[15]N₄S (L1) foi obtido com um rendimento de 45%. A síntese do composto ac₂-dioxo[15]N₄S (L2), derivado do dioxo[15]N₄S através da funcionalização com dois grupos substituintes metilcarboxilato, foi conseguida com um rendimento de 55%.

A caracterização e a identificação dos produtos obtidos e a atribuição das ressonâncias de cada um dos átomos dos compostos foi conseguida através do uso de espectroscopia de infravermelho e de RMN (RMN de ¹H e de ¹³C, HMQC e HMBC). Através da análise dos dados experimentais, comprovou-se um elevado grau de pureza dos compostos.

A determinação das constantes de protonação dos compostos bem como das constantes de estabilidade dos complexos formados com os catiões metálicos Cu²⁺ e Hg²⁺, por técnicas potenciométricas revelou a formação de espécies ML, de espécies monoprotonadas do tipo MHL e de hidroxocomplexos tais como ML(OH). Verifica-se igualmente a formação de espécies ML(OH)₂ para os complexos de Cu²⁺ ou de Hg²⁺ com o dioxo[15]N₄S. No caso do ligando ac₂-dioxo[15]N₄S esta espécie só se forma na presença do ião Hg²⁺.

A comparação dos valores das constantes de estabilidade obtidos para o complexo de Cu²⁺ com o dioxo[15]N₄S com os descritos na literatura para o complexo análogo com o ligando dioxo[15]N₄O permitiu verificar a influência da substituição de um átomo doador de oxigénio por um átomo de enxofre, a qual origina um aumento de basicidade, assim como um aumento da estabilidade termodinâmica do complexo formado com o composto em estudo.

Os estudos realizados permitiram ainda concluir que a funcionalização dos átomos de azoto do dioxo[15]N₄S com substituintes metilcarboxilato (ac₂-dioxo[15]N₄S), conduziu a um aumento da estabilidade dos complexos formados com os catiões metálicos Cu²⁺ e Hg²⁺.

CAPÍTULO 6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI Referências Bibliográficas

- [1] Lindoy, L. F. *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*. Cambridge University Press, Cambridge, 1989, págs. 1-12.
- [2] Boucher, L. J. *Metal Complexes of Phthalocyanine*. G. A. Melson, Plenum Press, Nova York, 1979, págs. 461-516.
- [3] Alexander, V. *Design and Synthesis of Macrocyclic Ligands and Their Complexes of Lanthanides and Actinides*. Chem. Rev., 1995, **95**, 273.
- [4] Marques, F. Guerra, K. P. Gano, L. Costa, J. Campello, M. P. Lima, L. M. P. Delgado, R. Santos, I. *¹⁵³Sm and ¹⁶⁶Ho Complexes with Tetraaza Macrocycles Containing Pyridine and Methylcarboxylate or Methylphosphonate Pendant Arms*. J. Biol. Inorg. Chem., 2004, **9**, 859.
- [5] Delgado, R. Félix, V. Lima, L. M. P. Price, D. W. *Metal complexes of cyclen and cyclam derivatives useful for medical applications: a discussion based on thermodynamic stability constants and structural data*. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 2007, 2734.
- [6] Cabral, M. F. *Tese de doutoramento*, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2000, Lisboa.
- [7] McKee V. *Macrocyclic Complexes as Models for Nonporphyrine Metalloproteins*. G. Sykes, Academic Press Inc., Nova York, 1993, Advances in Inorganic Chemistry, vol. 40, págs. 323-410.
- [8] Izatt, R. M. Bruening, R. L. Bruening, M. L. Tarbet, B. J. Krakowiak, K. E. Bradshaw, J. S. Christensen, J. J. *Removal and separation of certain metal ions from aqueous solutions using a silica gel-bonded macrocycle*. Anal. Chem., 1988, **60**, 1825.
- [9] Andersen, O. *Principles and Recent Developments in Chelation Treatment of Metal Intoxication*. Chem. Rev., 1999, 2683.
- [10] Nunes, R. M. Delgado, R. Cabral, M. F. Costa, J. Brandão, P. Félix, V. Goodfellow, B. J. *Properties of a new 4-imidazolyl derivative of a 14-membered tetraazamacrocyclic chelating agent*. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 2007, 4536.
- [11] Costa, J. Delgado, R. Drew, M. G. B. Félix, V. *Methyl pyridine derivatives of 14-membered tetraaza macrocycles. A new host with high selectivity for cadmium*. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1999, 4331.

- [12] Costa, J. Delgado, R. Figueira, M. C. Henriques, R. T. Teixeira, M. *Metal complexes of a tetraaza macrocycle with N-carboxymethyl groups as pendant arms*. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1997, 65.
- [13] Richardson, N. Davies, J. A. *Bis-Tris Propane as a New Polydentate Linker in the Synthesis of Iron(III) and Manganese(II/III) Complexes*. Polyhedron, 1999, **18**, 2457.
- [14] Martell, E. *New chelating agents suitable for the treatment of iron overload*. Inorg. Chim. Acta, 1999, **291**, 238.
- [15] Kimura, E. *Novel structural determination of a bilayer network formed by a tripodal lipophilic amide in the presence of anions*. Top. Curr. Chem., 1985, **128**, 113.
- [16] Fernandes, A. S. Gaspar, J. Cabral, M. F. Caneiras, C. Guedes, R. Rueff, J. Castro, M. Costa, J. Oliveira, N. G. *Macrocyclic copper (II) complexes. Superoxide scavenging activity, structural studies and cytotoxicity evaluation*. J. Inorg. Biochem., 2007, **101**, 849.
- [17] Riley, D. P. *Functional Mimics of Superoxide Dismutase Enzymes as Therapeutic Agents*. Chem. Rev., 1999, **99**, 2573.
- [18] Salvemini, D. Riley, D. P. Cuzzocrea, S. *Sod mimetics are coming of age*. Nature Rev. Drug Discovery 1, 2002, 367.
- [19] Vogel, A. I. *A Textbook of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis*. 5^a Ed., 1987.
- [20] Gran, G. *Determination of the equivalent point in potentiometric titrations*. Acta Chem. Scand., 1950, **4**, 559.
- [21] Gran, G. *Determination of the equivalent point in potentiometric titrations, Part II*. Analyst, 1952, **77**, 661.
- [22] Flaschka, H. A. *EDTA Titrations*. Pergamon Press, Londres, 2^a Ed., 1964.
- [23] Schwarzenbach, G.; Flaschka, H. A. *Complexometric Titrations*. Methuen and Co., Ltd, 1969.
- [24] Mikkelsen, K. Nielsen, S. O. *Acidity Measurements with the Glass Electrode in H₂O-D₂O Mixture*. J. Phys. Chem., 1960, **64**, 632.
- [25] Glosue, P. K. Long, F. A. *Use of Glass Electrodes to Measure Acidities in Deuterium Oxide*. J. Phys. Chem., 1960, **64**, 188.
- [26] Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Determination and Use of Stability Constants*. VCH Publishers, Inc., 1988.

- [27] Alderighi, L. Gans, P. Lenco, A. Peters, D. Sabatini, A; Vacca, A. *Hyperquad simulation and speciation (HySS): a utility program for the investigation of equilibria involving soluble and partially soluble species*. Coord. Chem. Rev., 1999, **184**, 311.
- [28] Gans, P. Sabatini, A. Vacca, A. *Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the Hyperquad suite of programs*. Talanta, 1996, **43**, 1739.
- [29] Torres, N. Viriato Pereira, D. Costa, J. Cabral, M. F. *Potentiometric and spectroscopic studies of macrocyclic compounds containing sulphur and nitrogen as donor atoms*. 7ª Conferência de Química Inorgânica, Fátima (Portugal), Dezembro 2007. Comunicação P67.
- [30] Delgado, R. Cabral, M. F. Castanheira, R. Zhang, A. Herrmann, R. *Metal Complexes of edta-derived Macrocyclic Ether Bis(lactones). Hydrolysis of the Macrocycles and Metal Catalysis Effect*. Polyhedron, 2002, **21**, 2265.
- [31] Dietrich, B. Viout, P. Lehn, J.-M. *Aspects de la Chimie des Composés Macrocycliques*. Ed. por Savoirs Actuels, InterEditions, Paris, 1991, págs. 219-257.
- [32] Koike, T. Hoshiga, N. Machida, R. Kimura, E. *Metal chelates of sulfur-containing polyamine Macrocyces and oxygenation of the corresponding Cobalt(II) complexes*. J. Chem. Soc., 1984, 673.
- [33] Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Receptors, Catalysts, and Carriers*. Science, 1985, **227**, 849.
- [34] Thompson, M. C. Busch, D. H. *Reactions of Coordinated Ligands. IX. Utilization of the Template Hypothesis to Synthesize Macrocyclic Ligands in Situ*. J. Am. Chem. Soc., 1964, **86**, 3651.
- [35] Curtis, N. F. *Macrocyclic coordination compounds formed by condensation of metal-amine complexes with aliphatic carbonyl compounds*. Coord. Chem. Rev., 1968, **3**, 3.
- [36] Costa, J. Delgado, R. *Metal Complexes of Macrocyclic Ligands Containing Pyridine*. Inorg. Chem., 1993, **32**, 5257.
- [37] Richman, J. E. Atkins, T. J. *Nitrogen analogs of crown ethers*. J. Am. Chem. Soc., 1974, **96**, 2268.
- [38] Macomber, R. S. *A Complete Introduction to NMR Spectroscopy*. John Wiley & Sons, 1998, New York.

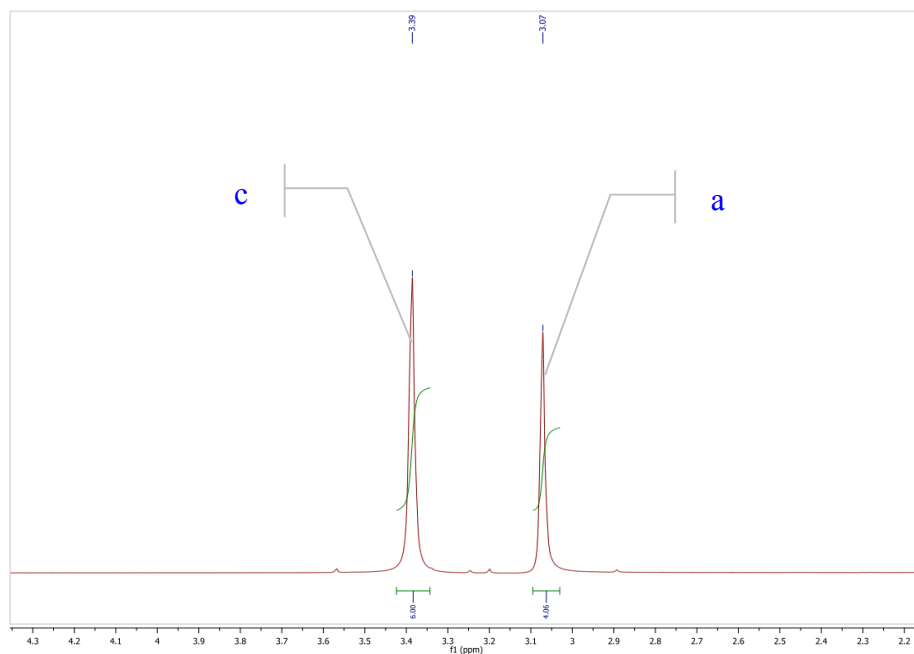
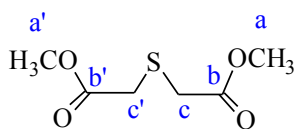
- [39] Gonçalves, A. M. R. Melo, T. M. V. D. *Espectroscopia de ressonância Magnética nuclear*. Chymiotecnnon, 2000, Coimbra.
- [40] Smith, R. M. Martell, A. E. Motekaitis, R. J. *Nist Critical Stability Constants of Metal Complexes Database*. US Departement of Commerce, Gaithersburg, MD, 1993.
- [41] Kodama, M. Anan, H. Koike, T. Kimura, E. *Complexation Reactions of Copper(II) Ions with 16-Membered and 18-Membered Monocyclic Dioxopolyamines in an Aqueous Solution*. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989, **62**, 4044.
- [42] Steenland, M. W. A. Westbroek, P. Dierck, I. Herman, G. G. Lippens, W. Temmerman, E. Goeminne, A. M. *Aqueous solution study of Cu(II) and Ni(II) complexes of macrocyclic oxa- and thia- containing trans-dioxo-tetraamines*. Polyhedron, 1999, 3417.
- [43] Zompa, L. J. *Metal complexes of cyclic triamines. 2. Stability and electronic spectra of nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes containing nine- through twelve- membered cyclic triamine ligands*. Inorg. Chem., 1978, **17**, 2531.

CAPÍTULO 7

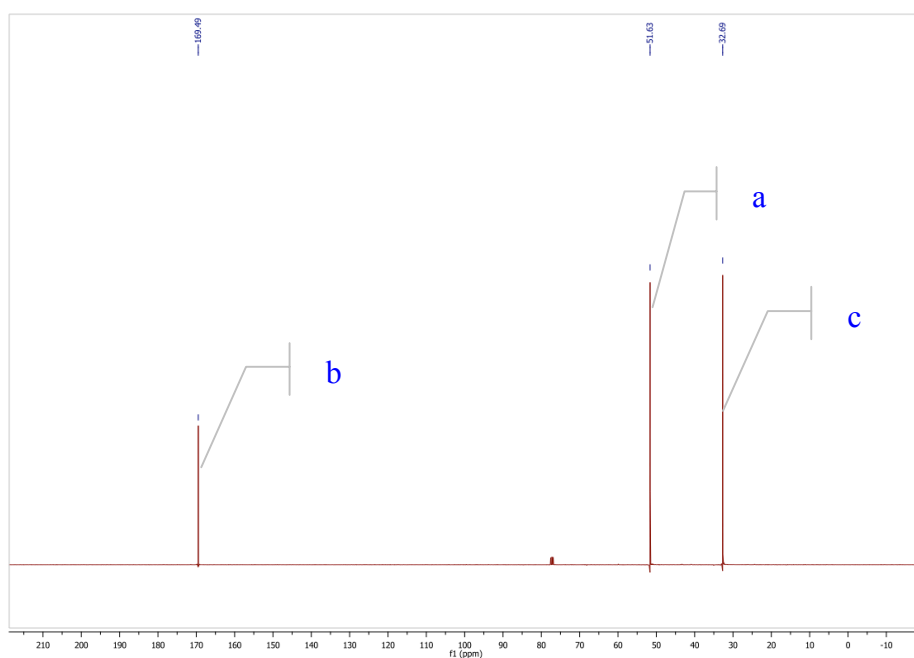
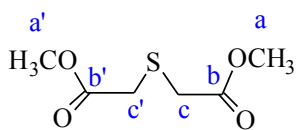
ANEXOS

VII Anexos

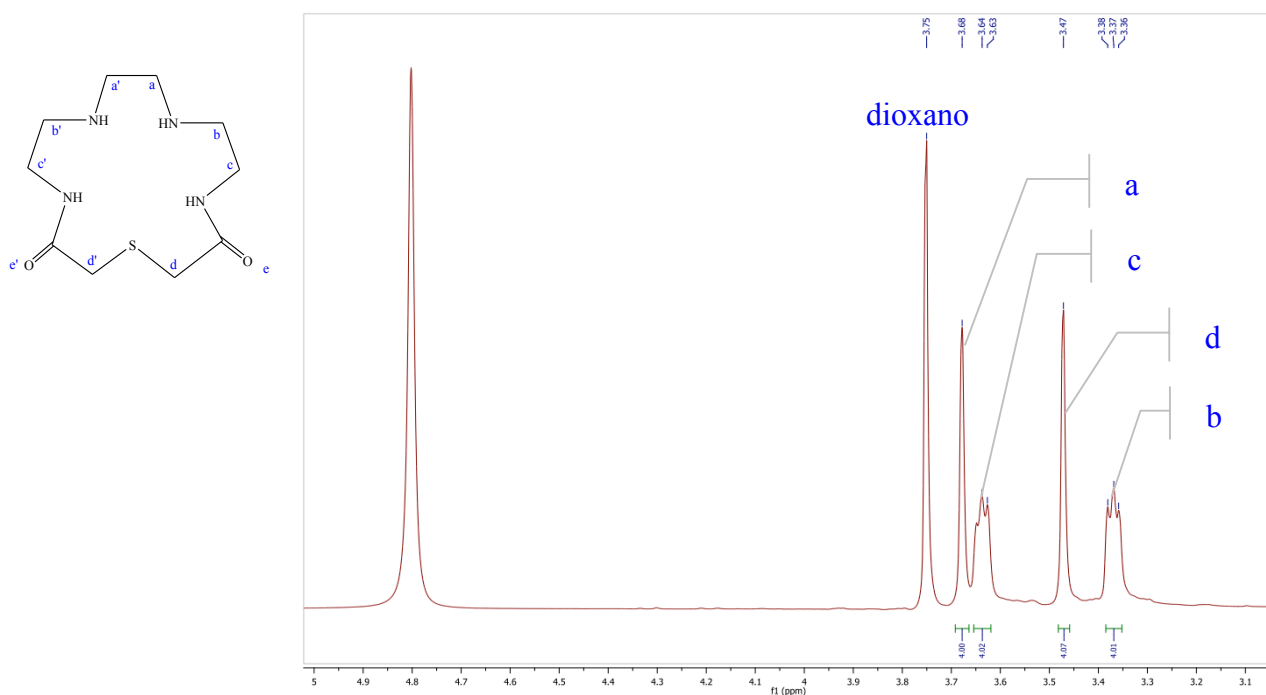
1. Espectro RMN de ^1H do tiodiglicolato de metilo



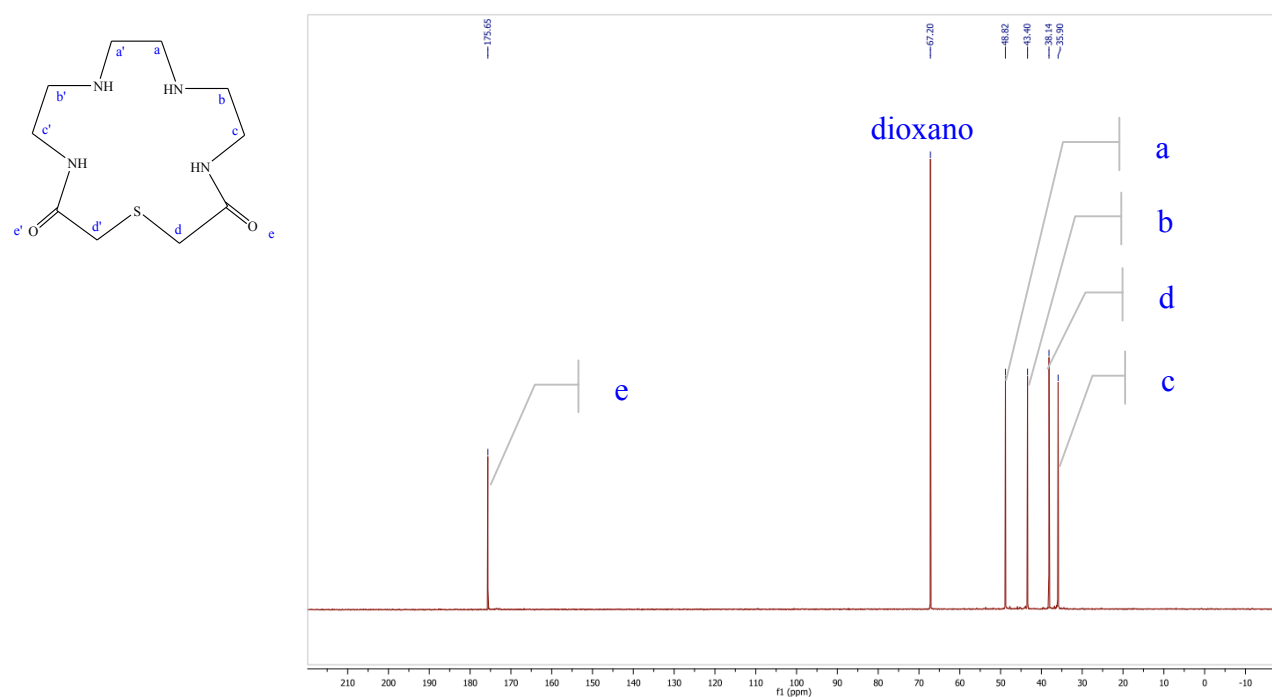
2. Espectro RMN de ^{13}C do tiodiglicolato de metilo



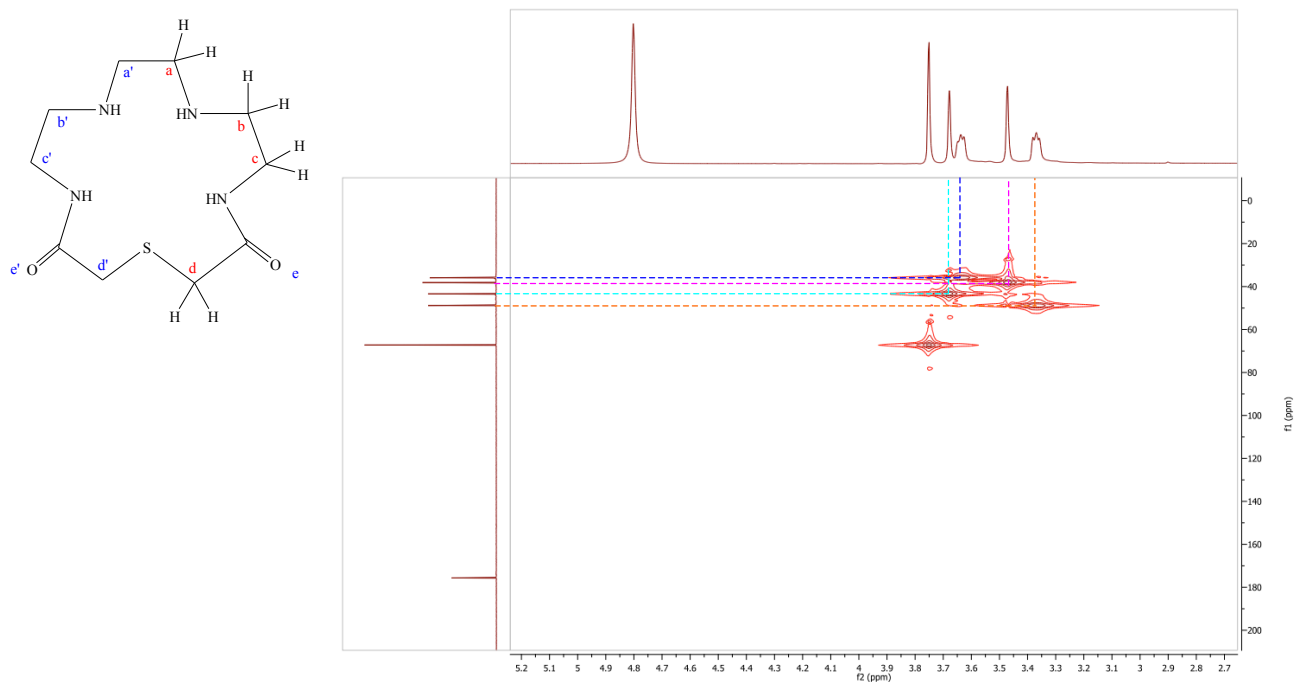
3. Espectro RMN de ^1H do dioxo[15] N_4S



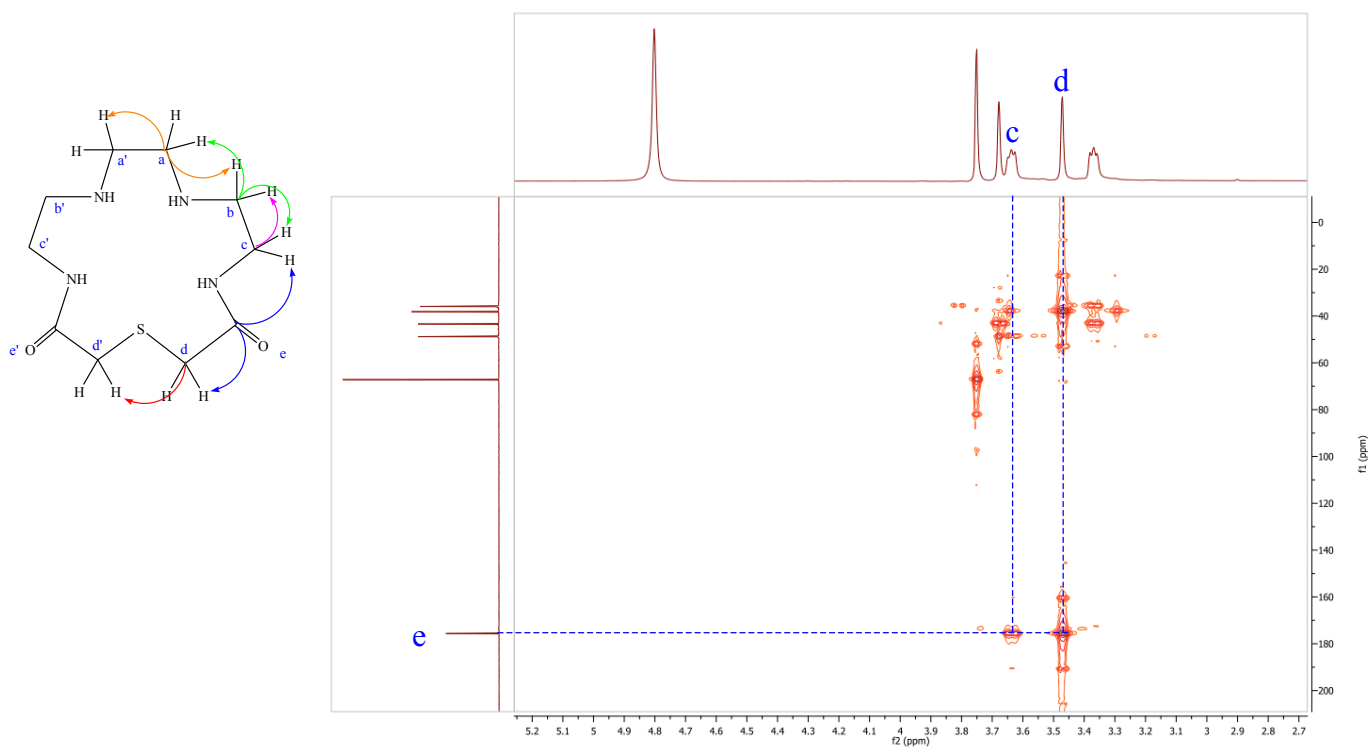
4. Espectro RMN de ^{13}C do dioxo[15] N_4S



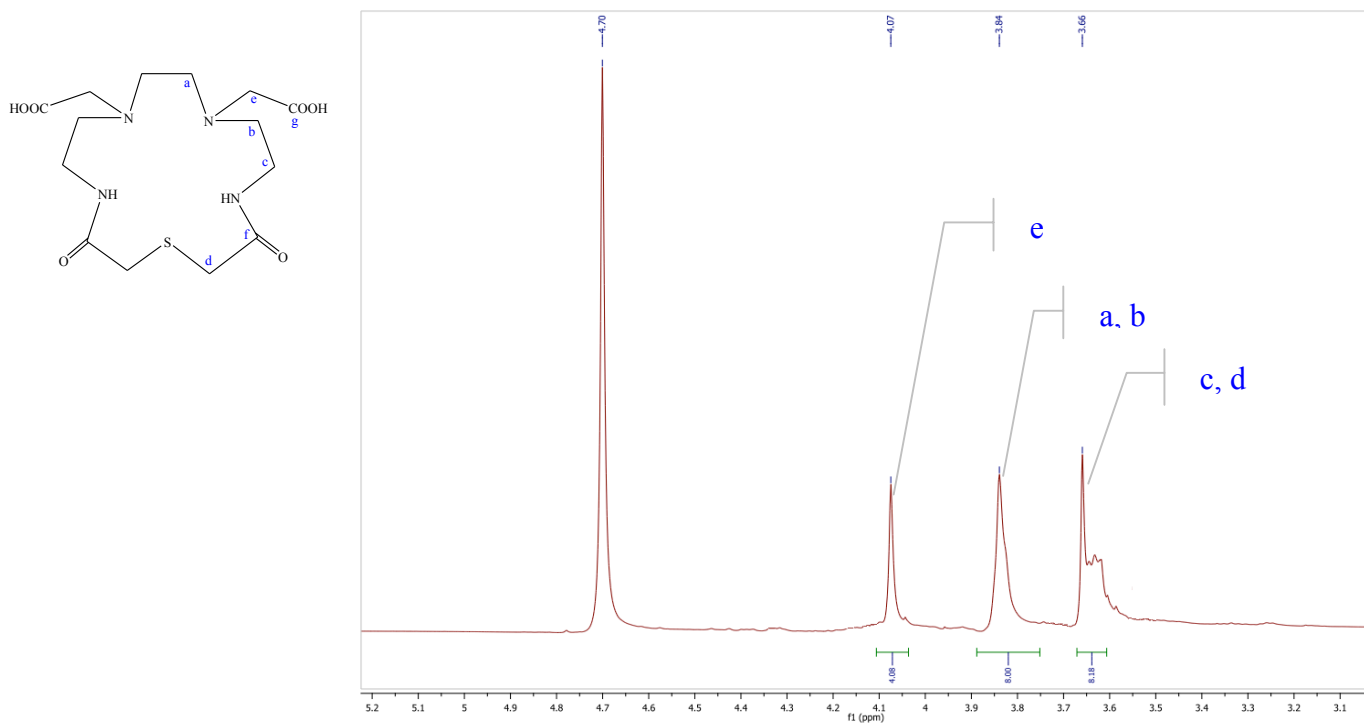
5. Espectro de HMQC



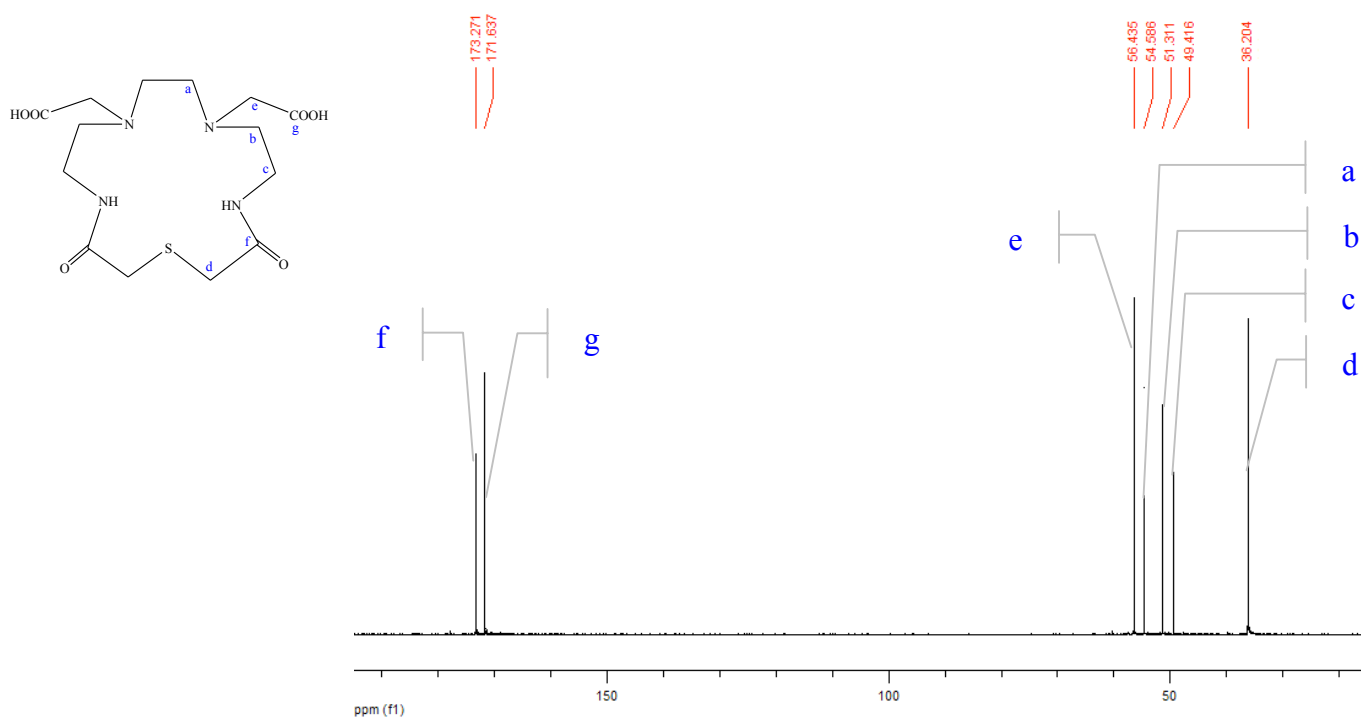
6. Espectro de HMBC (realce para a correlação do grupo carbonilo)



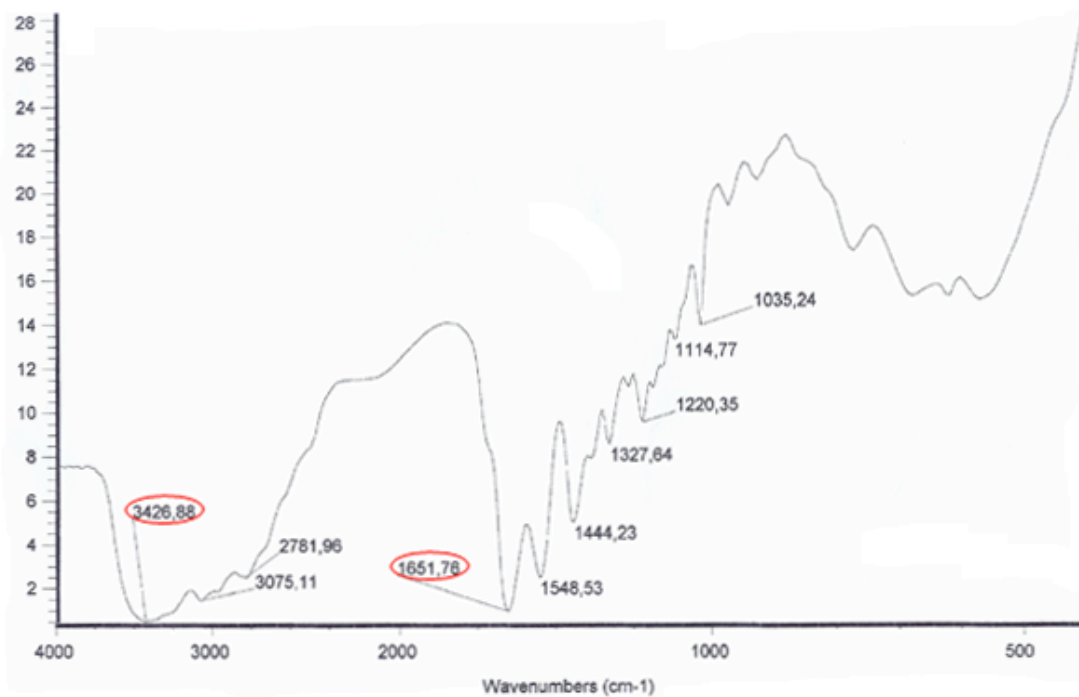
7. Espectro RMN de ^1H do $\text{ac}_2\text{-dioxo}[15]\text{N}_4\text{S}$



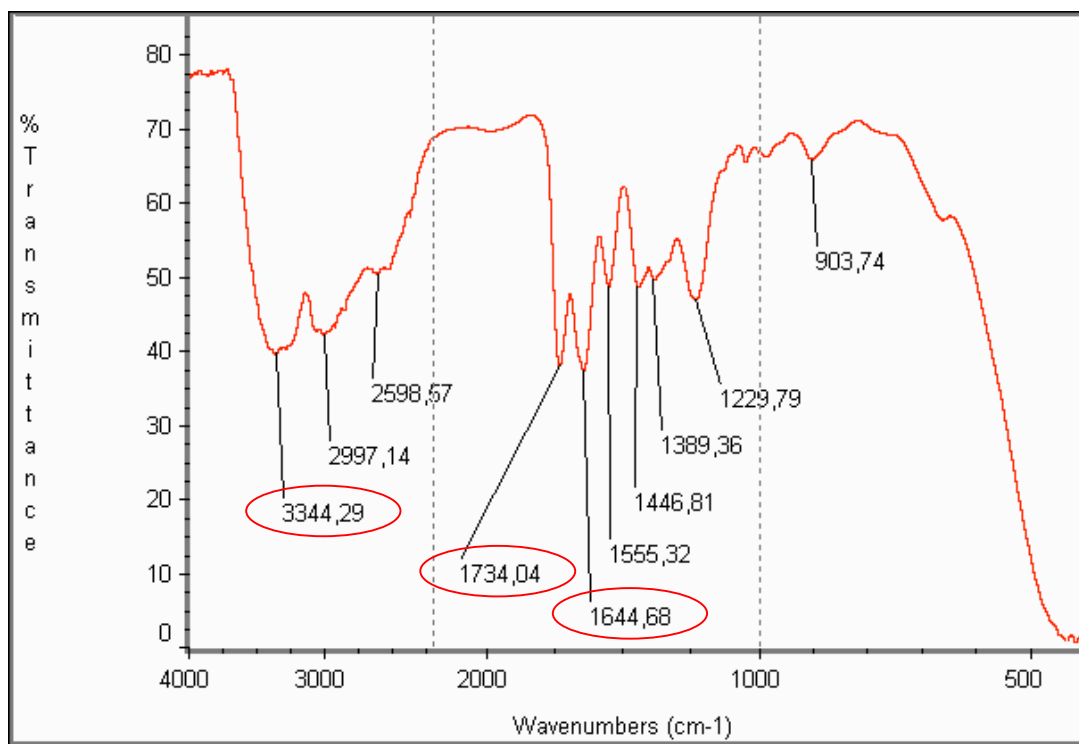
8. Espectro RMN de ^{13}C do $\text{ac}_2\text{-dioxo}[15]\text{N}_4\text{S}$



9 Espectro de IV do dioxo[15]N₄S



10. Espectro de IV do ac₂-dioxo[15]N₄S



AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

Um profundo agradecimento às professoras e amigas Maria de Fátima Cabral e Judite Costa, por todo o apoio e dedicação.

À família e amigos, em especial aos meus pais.

Agradeço ainda o apoio financeiro da Universidade de Lisboa/Fundação Amadeu Dias.

Bolseiro

Nome: Daniel Filipe Viriato Pereira

Professor tutor responsável

Nome: Maria de Fátima dos Anjos Garcia Pereira Cabral

Professor auxiliar

Nome: Judite da Conceição Nunes Costa